

**In vitro-Untersuchungen zur
hyperakuten xenogenen Abstoßungsreaktion (HXAR)
in verschiedenen Spezieskombinationen**

Johannes Correll

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551923_0036

Aus dem Institut für Chirurgische Forschung der Universität
München

Vorstand: Prof. Dr. med. Dr. med. h.c. W. Brendel

In vitro-Untersuchungen zur hyperakuten xenogenen Ab-
stoßungsreaktion (HXAR) in verschiedenen Spezieskom-
binationen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von
Johannes Correll
aus
Garmisch-Partenkirchen

1975

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. med. h.c. W. Brendel

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 7.10.1975



Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsangabe

Seite

1.	Einleitung	1
2.	Methodik	5
2.1.	Allgemeines	5
2.2.	Versuchsapparatur	5
2.2.1.	Rollerpumpe	6
2.2.2.	Kapillaroxygenator	6
2.3.	Versuchstiere	7
2.4.	Perfusat	8
2.5.	Nephrectomie	8
2.6.	Perfusion	9
2.7.	Messungen	10
2.8.	Versuchsprogramm	14
3.	Ergebnisse	15
3.1.	Versuchsbedingungen	15
3.2.	Perfusionsverhalten der Nieren	15
3.3.	Pathologische Veränderungen	29
3.4.	Serologische Untersuchungen	32
4.	Diskussion	33
4.1.	Ablauf der HXAR	33
4.2.	Auswahl der Versuchstiere	35
4.3.	Diskussion der Methodik	38
4.4.	Beurteilung des Versuchsmodelles	44
4.5.	Diskussion der Ergebnisse	46
4.5.1.	Perfusionsverhalten der Nieren	46
4.5.2.	Urinausscheidung	49
4.5.3.	Nierengewicht	50
4.6.	Folgerungen aus den Ergebnissen zur HXAR	51
4.7.	Überlegungen zum Ablauf der HXAR	57
5.	Zusammenfassung	61

Abkürzungen

HXAR	= hyperakute xenogene Abstoßungsreaktion
RK	= Rattenblut (Kontrollen)
MS	= Meerschweinchenblut
KN	= Kaninchenblut
KT	= Katzenblut
SF	= Schafblut
SW	= Schweineblut
MN	= Menschenblut
HN	= Hühnerblut
KP	= Karpfenblut

1. EINLEITUNG

Der Ersatz irreversibel funktionsgestörter menschlicher Organe ist nach ausreichender Beherrschung der chirurgischen Technik ein vorrangiges Problem der Immunologie geworden. Nach den derzeitigen Erkenntnissen ist der Organersatz durch das Organ eines genetisch möglichst nah verwandten Spenders die optimale Lösung (10, 93, 96). Jedoch sind einwandfreie Heilungsprognosen nur in den seltensten Fällen zu stellen, nämlich dann, wenn Spender und Empfänger eineiige Zwillinge sind. In der weit überwiegenden Mehrzahl muß auf genetisch mehr oder weniger verwandtes Spendergut zurückgegriffen werden.

Auf dem Gebiet der Nierentransplantation wurden in den letzten Jahren durch Einführung neuer Methoden eindrucksvolle Ergebnisse erzielt: durch Leukozytotypisierung und gemischte Lymphozytenkultur wird versucht festzustellen, ob zwischen Spender und Empfänger Identität besteht oder in welchem Maße Unterschiede in den wichtigsten Antigenmustern der betroffenen Individuen auftreten. Hieraus kann bis zu einem gewissen Grade eine prospektive Aussage über den Erfolg einer Transplantation getroffen werden. Die Ergebnisse zeigen, daß sowohl bei der Verwendung von Organen frisch verstorbener als auch lebender Menschen das Versuchsstadium bereits überwunden und die Nierentransplantation eine anerkannte therapeutische Maßnahme bei terminaler Niereninsuffizienz ist (39).

Allerdings treten auch hier große Schwierigkeiten auf, die den praktischen Wert dieser Methode einschränken: es wurden Zweifel an der klinischen Relevanz der Ergebnisse der Histokompatibilitätstestung geäußert, wodurch insbesondere der Wert der prognostischen Aussage bei der Transplantation von Leichennieren gemindert wird (7, 29, 48).

Ein weiteres Problem ergibt sich daraus, daß die Beschaf-

fung von geeigneten Organen durch organisatorische und finanzielle Schwierigkeiten (28, 51, 119) außerordentlich behindert wird: es gibt nur wenige Zentren, an denen die Voraussetzungen bestehen, möglichst schnell Niere und Empfänger zu typisieren, die räumliche Distanz zwischen beiden zu überwinden (31) und die für die Transplantation vorgesehenen Organe ausreichend lange und gut zu konservieren (20, 30).

Neben diesen bisher erwähnten Schwierigkeiten sind bei der Verwendung von Organen lebender oder frisch verstorbener Menschen ethische und juristische Bedenken (27, 44) erhoben worden, die zumindest bisher den Gebrauch menschlicher Organe erheblich einschränken. Die unterschiedlichen Rechtsnormen und -auffassungen lassen auch hier in absehbarer Zeit kein Ende der Diskussion absehen (9, 103, 107).

Durch die Fortschritte der Medizin lassen sich die als Abstoßungsreaktion bezeichneten Vorgänge, die zur Verwerfung eines transplantierten Organes führen, in ihren Auswirkungen auf Transplantat und Empfänger mildern. Erstmals wurden Versuche, die körpereigene Abwehrreaktion gegen fremdes Gewebe zu unterdrücken, beim Menschen in den Jahren 1958 und 1961 unternommen (120). Die Erfolge bei der Anwendung immunsuppressiver Methoden, durch die eine signifikante Verlängerung der Überlebensdauer transplanterter Organe erreicht wird, lassen inzwischen an die Möglichkeit denken, auch xenogene Organe zum Ersatz erkrankter Organe zu verwenden.

Durch den Gebrauch von Organen, die nicht von Primaten stammen, ergibt sich eine einfache Lösung der erwähnten Schwierigkeiten, die den allogenen, d.h. menschlichen Organersatz limitieren. Organe von Tieren, die dem Menschen taxonomisch so nah verwandt sind, daß bei der Transplantation mit guten Erfolgen zu rechnen ist, sind nur sehr schwer in ausreichendem Maße erhältlich. Die Verpflanzung von Schimpansennieren auf den Menschen würde diesem Ziel nahe kommen (35, 125). Es existieren jedoch nur wenige Zentren, in denen

Schimpansen zu Versuchszwecken gehalten werden, und außerdem ist allein durch die geringe Anzahl der existierenden Schimpansen auch aus Gründen des Naturschutzes mit einem klinischen Einsatz in absehbarer Zeit nicht zu rechnen (4, 98).

Als Ausweg aus all diesen Problemen bietet sich an, Organe von weiter entfernt verwandten Tieren zu verwenden (72), insbesondere von Tieren, die in unseren Regionen ohne größere Schwierigkeiten gezüchtet und gehalten werden können. Durch die Verwendung von Inzuchtstämmen wäre an die Erzeugung einer Immuntoleranz mittels löslicher Transplantationsantigene zu denken, und die für die Abstoßung verantwortlichen Parameter ließen sich auf ein übersehbares Maß eindämmen (57). Außerdem stellen sich bei der Verwendung tierischer Organe nur geringe moralische und rechtliche Probleme, die zum größten Teil bereits auch geregelt sind.

Aus diesen Gründen lag es nahe, sich auf den xenogenen Organersatz zu konzentrieren und hier Faktoren aufzuspüren, die eine möglichst weitgehende Aussage über das Wesen der Abstoßungsreaktion zulassen, die bisher in ihrer Komplexität noch nicht erfaßt ist, und deren Mechanismus weiter schrittweise aufgeklärt werden soll. Die vorliegende Untersuchung hatte zum Ziel, den Ablauf der hyperakuten xenogenen Abstoßungsreaktion (HXAR) aufzuhellen und herauszufinden, ob Ergebnisse in bestimmten Systemen auf andere Versuchskombinationen übertragen werden können. Da zur Zeit der Durchführung der Versuche noch Unklarheit über die Bedeutung des zoologischen Verwandtschaftsgrades bei der HXAR bestand, wurde die Arbeit so angelegt, daß ein breites Spektrum von beteiligten Spezies für die Versuche verwendet wurde.

Weiter sollte darauf geachtet werden, ob die als präexistente "across species"-Immunität bezeichnete, vor den Versuchen bei unbehandelten Tieren mit den gängigen serologischen Methoden nachgewiesene immunologische Situation mit der Heftigkeit der Abstoßungsreaktion korrelierbar ist.

Ein weiterer Punkt der Fragestellung galt endlich der Frage nach der Beteiligung immunologisch unspezifischer Faktoren, die eine Abstoßung provozieren können. Hinweise hierfür hatten sich bereits in der Arbeit von SCHILLING (105) ergeben, der herausgefunden hatte, daß die HXAR nicht unbedingt nur durch die spezifische Wirkung präformierter Antikörper, sondern durch einen in seiner Natur noch nicht exakt bestimmten Faktor aus der α_2 -Globulin-Fraktion von Hundeserum verursacht wird, der ohne zelluläre Beteiligung zur Organabstoßung führt.

2. METHODIK

2.1. Allgemeines

Die Versuche zu dieser Arbeit wurden in der Zeit von November 1970 bis Februar 1972 durchgeführt. Die Arbeit stand im Rahmen eines übergeordneten Forschungsprojektes, das am Institut für Chirurgische Forschung an der Universität München unterhalten wird.

An einer von MENDLER, BRENDL und WEISSHAAR (73) entwickelten Herz-Lungen-Maschine wurden isolierte Rattennieren mit durch Heparinzugabe an der Gerinnung gehemmtem Blut verschiedener, zu den Ratten zoologisch unterschiedlich nah verwandter Tiere perfundiert. Das Verhalten der Nieren wurde nach bestimmten Kriterien beurteilt, die weiter unten noch ausführlich erläutert werden, außerdem wurden serologische und histologische Untersuchungen durchgeführt.

2.2. Versuchsaapparatur

Das Perfusionssystem besteht aus einer Perfusionskammer, in die die isolierte Niere hängt. Die Kammer wird gebildet aus einem trichterförmigen Plexiglasgefäß, das mit dem Perfusat gefüllt ist, in dem die an einer Perfusionskanüle befestigte Niere schwimmt; durch Übersichtung mit Silikonöl ¹⁾ wird die Niere und das Perfusat unter Luftabschluß gehalten. Durch ein Wärmeaustauschsystem, das das Perfusat im arteriellen Schenkel des Kreislaufsystems und in der Perfusionskammer innerhalb einer doppelten Wandung durchströmt, wird die Temperatur durch einen Thermostaten bei 37° C gehalten. Mittels eines seitenständig vor der Perfusionskanüle angebrachten Statham-Elements ²⁾ wird der Perfusionsdruck kontinuierlich gemessen. An die Perfusionskammer schließt sich ein Kapillar-

1) Silikonöl AK 250 Wacker Chemie München

2) Statham Laboratories Inc. Hato Wey, Puerto Rico

oxygenator an, auf den eine Rollerpumpe folgt. Hinter die Pumpe ist die Niere in das Kreislaufsystem geschaltet. Die Verbindung zwischen den einzelnen Elementen der Apparatur wird durch Silikon-Kautschukschläuche hergestellt. ¹⁾

2.2.1. Rollerpumpe

Die Pumpe, mit deren Hilfe die Rattennieren perfundiert werden, besteht aus 5 gleitgelagerten Walzen, die sich konzentrisch um eine senkrecht stehende Achse drehen, die durch einen 220 Volt-Wechselstrommotor angetrieben wird. Der Schlauch, durch den das Perfusat gepumpt wird, wird von den Walzen an einen Anpreßbacken gedrückt, und dadurch der Flüssigkeitstransport gewährleistet; die hierdurch erzeugte Druckamplitude beträgt 14 mm Hg. Um die Pumpe okklusiv zu stellen, ist der Anpreßbacken beweglich gelagert: ein Ende des Pumpenschlauches wird mit einem Steigrohr verbunden, und der Abstand des Pumpenbackens an die Rollen so gewählt, daß bei einer Steigrohrhöhe von 2,0 m keine Flüssigkeit aus dem freien Schlauchende tritt. Über ein Reibradgetriebe kann die Drehzahl der Pumpe stufenlos zwischen 4 und 110 Umdrehungen pro Minute einreguliert werden; bei einem Einzelhub von 0,07 ml pro Umdrehung entspricht dies einem Fördervolumen von 0,28 bis 7,7 ml pro Minute.

2.2.2. Kapillaroxygenator

Von der Perfusionskammer fließt das Perfusat zum Kapillaroxygenator, der eine Weiterentwicklung von SCHILLING (105) aus dem von MARX (71a) beschriebenen Modell ist. Er besteht aus einer Plexiglasröhre, die beidseits von einer metallenen Lochplatte mit 37 Löchern abgeschlossen ist. Im Inneren der Plexiglasröhre befinden sich, axial zur Röhre angeordnet, 37 Silikon-Kautschukschläuche ¹⁾ (0,7 mm Ø, 0,1 mm Wandstärke, 150 mm

1) Silikon-Kautschukschläuche, Detakta Isolier- und Meßtechnik, Hamburg 39

Länge), die in der Lochplatte vergossen sind und unter leichtem Zug stehen. Parallel zur Längsachse der Kapillaren läuft im Inneren des Plexiglasrohres ein weiteres Rohr (0,5 cm Ø), das mit kleinen Löchern versehen ist, durch die kontinuierlich ein Liter reinen Sauerstoffs pro Minute an die Kapillaren geblasen wird.

2.3. Versuchstiere

Die Nieren für die Versuche wurden koloniegezüchteten männlichen Sprague-Dawley-Ratten ¹⁾ mit einem Gewicht von 180 bis 250 g entnommen; diese Tiere wurden mit Fertigfutter ²⁾ gefüttert und erhielten Brunnenwasser nach Belieben.

Das Blut für die Versuche wurde folgenden Lebewesen entnommen:

Ratte	Kontrollblut		allogen
Meerschweinchen	Ordnung:	Nagetiere	xenogen
Kaninchen	Ordnung:	Nagetiere	xenogen
Katze	Ordnung:	Raubtiere	xenogen
Schaf	Ordnung:	Paarhufer	xenogen
Schwein	Ordnung:	Paarhufer	xenogen
Mensch	Ordnung:	Herrentiere	xenogen
Huhn	Klasse:	Vögel	xenogen
Karpfen	Klasse:	Fische	xenogen

Ratte: Bei ca. 500 g schweren männlichen Sprague-Dawley-Ratten wurde in Ätherkurznarkose eine mediane Laparatomie durchgeführt und Blut durch Punktion der Bauchaorta in einer Plastikrekordspritze ³⁾ gewonnen.

Meerschweinchen: Das Blut von Meerschweinchen wurde auf glei-

1) Tierzucht Bäumler, Wolfratshausen

2) Altromin ^R

3) Braun, Melsungen

che Weise wie Rattenblut gewonnen.

Kaninchen: siehe Ratte; allerdings wurden die Kaninchen mit Chloralose (360 mg/kg KG) betäubt.

Katze: siehe Kaninchen

Schaf: Bei diesen Tieren wurde das Blut durch Punktion der Jugularvenen erhalten.

Schwein: Nach Eröffnung der Carotiden der Tiere wurde das Blut in Röhrchen aufgefangen.

Mensch: Punktion der Armvenen.

Huhn: Punktion der Flügelvenen.

Karpfen: Hier wurde Blut durch Herzpunktion gewonnen.

2.4. Perfusat

Als Perfusat wurde bei sämtlichen Versuchen heparinisiertes¹⁾ Vollblut verwendet. 10 ml dieses Blutes wurden mit 14 ml in das Perfusionssystem vorgegebener Ringerlösung diluiert, wodurch sich ein Hämatokrit von ca. 25 % einstellte. Änderungen des pH während der Perfusion wurden durch 8,4 %ige NaHCO_3 ausgeglichen. Blut, das über eine Stunde gelagert worden war, wurde nicht mehr verwendet.

2.5. Nephrektomie

Vor Beginn der Nephrektomie wurden die Versuchstiere durch intraperitoneale Injektion von 36 mg Chloralose pro 100 g Körpergewicht narkotisiert, und eine mediane Laparatomie durchgeführt. Nach Freipräparieren des linken Ureters wurde dieser mobilisiert, distal ligiert und proximal davon nach Querinzision kanüliert. Als Ureterkatheter wurde ein Polyäthylenschlauch²⁾ verwendet, der im Ureter ligiert wurde.

1) Heparin-Novo^R, Novo-Industrie GmbH, Mainz, (750 IE/10 ml)

2) Intramedic Polyethylene Tubing, Clay-Adams Inc., New York

Darauf wurde die linke Niere mit der Capsula adiposa freipräpariert und ebenfalls mobilisiert. Die Arteria renalis und die dazugehörige Vene wurden dargestellt und voneinander getrennt; darauf wurden 750 IE Heparin in 1,5 ml physiologischer NaCl-Lösung in die Vena cava inf. injiziert. Nach breiter Eröffnung der Nierenvene wurde die Arteria renalis unter Erhaltung eines Aortenstumpfes durchtrennt und die Niere excidiert. Sie wurde nun nach Längsspaltung der Aorta gegenüber dem Abgang der Nierenarterie mit der Arteria renalis auf der dafür vorgesehenen Kanüle fixiert und in den Perfusionskreislauf gebracht.

2.6. Perfusion

Die Perfusion wird unterschieden in Vorperfusion und Hauptperfusion.

Die Vorperfusion begann nach der durch den Eingriff bedingten Anoxie; sie wusch das autologe Blut des Spendertieres aus der Niere heraus, wodurch diese eine hellbraune gleichmäßige Farbe annahm. Die Niere wurde mit 37° C warmer Ringerlösung vorperfundiert. Nach einer kurzen Periode, bei der der Perfusionsdruck sehr gering gehalten wurde, wurde durch eine Drehzahlsteigerung der Pumpe ein Perfusionsdruck von ca. 40-60 mm Hg für eine Dauer von ca. 5 Minuten eingestellt. Hieran anschließend wurde die Drehzahl kontinuierlich bis zu einem Druck von 100-110 mm Hg gesteigert.

Zur Hauptperfusion wurde nur dann übergegangen, wenn während des letzten Teils der Vorperfusion das Perfusionsvolumen mindestens einen Wert von 1,5 ml/g·min erreichte. In diesem Fall wurde das Vollblut in das Perfusionssystem gegeben, und der Versuch begann.

Während der gesamten Versuchsdauer wurde durch Anpassen der Pumpendrehzahl ein Perfusionsdruck von ca. 110 mm Hg konstant eingehalten. Die Versuche wurden dann als beendet angesehen, wenn der RBF während der Hauptperfusion auf Werte von unter

0,3 ml/g·min abgesunken war. Die maximale Versuchsdauer betrug 120 Minuten; nach dieser Zeit wurden auch die Versuche, bei denen der RBF nicht so weit abgesunken war, beendet.

Für das normale Funktionieren der Niere darf ein bestimmter Grenzwert der Sauerstoffversorgung nicht unterschritten werden. SCHILLING (105) führte hierzu den Begriff der funktionellen Perfusion ein; dies ist der Minimalwert von 1 ml/g·min des RBF, bei dem die Niere noch nutritiv ausreichend mit Sauerstoff versorgt wird. Wenn der RBF diesen Wert unterschritt, wurde die Niere als abgestoßen betrachtet.

2.7. Messungen

Die folgenden Messungen wurden bei allen Versuchen durchgeführt:

- 1.) Anoxiezeit: die Zeit vom Sistieren der Blutversorgung der Niere durch Abklemmen der Aorta bis zum Beginn der Vorperfusion.
- 2.) Ischämiezeit: sie beginnt wie die Anoxiezeit mit dem Abklemmen der Aorta und dauert bis zum Beginn der Hauptperfusion.
- 3.) Laufzeit: Dauer der Hauptperfusion; sie entspricht der Versuchsdauer.
- 4.) Perfusionsdruck. ¹⁾
- 5.) Pumpendrehzahl.
- 6.) Temperatur. ²⁾
- 7.) pH alle 30 Minuten. ³⁾
- 8.) Hämatokrit bei Versuchsbeginn und Versuchsende. ⁴⁾

1) Statham-Druckmeßkopf

2) Hellige Temperaturmeßsonde

3) pH-Meter

4) Mikrohämatokritzentrifuge

- 9.) Produziertes Urinvolumen alle 15 Minuten.
- 10.) Feuchtgewicht der perfundierten Niere nach Versuchsende; als Vergleichswert diente das Gewicht der kontralateralen Niere. ¹⁾
- 11.) Osmolarität von Urin und Perfusat nach Versuchsende. ²⁾

Während der Perfusion wurden der arterielle Perfusionsdruck, die Pumpendrehzahl und die Perfusionsdauer fortlaufend registriert. ³⁾

Berechnung des Perfusionsvolumens:

Das Perfusionsvolumen läßt sich anhand der Pumpendrehzahl pro Minute unter Berücksichtigung des Nierengewichtes nach folgender Formel berechnen:

$$V_p = \frac{n \cdot 0,07 \text{ ml}}{G \cdot t}$$

(V_p = Perfusionsvolumen pro Minute pro Gramm Nierengewicht (ml/g·min)

n = Pumpendrehzahl

0,07 ml = Konstante für Pumpenhub pro Umdrehung

G = Feuchtgewicht der linken Niere vor Versuchsbeginn (g)

t = Zeit (min)

Serologische Untersuchungen:

In Anlehnung an die gängigen Methoden wurden die Konzentrationen präformierter, hämagglutinierender und komplementbindender Antikörper jeweils vor und nach den Versuchen bestimmt (49, 117).

1) Feine Federwaage, Original Rebüre

2) Mikroosmometer, Dr.-Ing. H. Knauer, Berlin

3) Hellige Direktschreiber MR76, Americ. Optic.Comp.

Nachweis hämagglutinierender Antikörper (Hämagglutinations-test)

Gewinnung von Testzellen: Als Antigen wurden Rattenerythrozyten verwendet, die aus EDTA-Blut (1 Volumenanteil 5 %iger EDTA + 9 Volumenanteile Frischblut) gewonnen wurden. Durch zweimaliges Waschen von EDTA-Blut und Verdünnung von 0,2 ml des Sediments mit 50 ml gepufferter physiologischer Kochsalzlösung (Zellkonzentration: 50000 Erythrozyten/mm³) wurde eine Erythrozytensuspension hergestellt.

Serum: Für alle Bestimmungen wurden Seren der Versuchstiere verwendet. Die Seren waren bei -20° C aufbewahrt worden.

Vorgehen: 0,1 ml Serum eines jeden Versuchstieres in einer geometrisch progredienten Verdünnungsreihe wurden mit 0,1 ml Zellsuspension versetzt. Nach vorhergegangenen kräftigen Schütteln wurde 90 min bei 37° C inkubiert und anschließend bei 4° C 30 min sedimentiert. Hierauf erfolgte die Ablesung der Zellsuspensionen auf Agglutinate mikroskopisch bei schwacher Vergrößerung.

Nachweis komplementbindender Antikörper (KBR-Makrotest):

Frische, blutleere Nieren und Lebern von Ratten wurden mit der Schere zerkleinert und die Gewebestückchen durch ein Drahtsieb getrieben. 1 ml des Gewebestreues wurde in 10 ml Tyrode-Lösung homogenisiert und das Homogenat 20 min lang bei 5000 x g zentrifugiert. Der Überstand wurde mit Tyrode-Lösung verdünnt. Die Endproteinkonzentration der Organhomogenatsuspension betrug 500 mg%.

Vorgang: 1. Semiquantitative Komplementtitration: Zur Abschätzung der Komplementaktivität im gewählten System wurde eine geometrische Verdünnungsreihe eines Tropfens des zu untersuchenden Meerschweinchenserums in Liebermeier-Puffer angesetzt. Zu jeder Verdünnung wurden 0,6 ml sensibilisierter Hammelerythrozyten zugesetzt.¹⁾ Nach 40 min Inkubation bei 37° C

1) Ich danke den Herren OReg.vet. Dir.Prof.Dr. G. Beck, OReg.vet. Rat Dr. E. Schmitt diel und Dr. H. Stritzinger für die freundliche Überlassung der Hammelerythrozyten.

wurde die aufgetretene Lyse festgestellt. Die Verdünnungsstufe, die gerade noch eine Hämolyse bewirkte, wurde als minimal hämolysierende Dosis (WHO) standardisiert.

Semiquantitative Antigentitration: Zur Abschätzung günstiger Antigenkonzentrationen im gewählten System wurde eine Verdünnungsreihe der zu untersuchenden Organhomogenatsuspension in Liebermeier-Puffer (jeweils 1 Tropfen) angesetzt. Zu jeder Verdünnung wurde 1 Tropfen titrierten Meerschweinchenkomplementes ¹⁾ und 0,6 ml sensibilisierter Hammelerythrozyten zugegeben. Nach Inkubation über 90 min wurde die aufgetretene Lyse festgestellt. Die größte Verdünnung, die noch eine Hämolyse verursachte, wurde in der KBR eingesetzt.

Sensibilisierung der Hammelerythrozyten: Hammelerythrozyten aus frischem Citratblut wurden dreimal in physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und in Liebermeier-Puffer suspendiert (2 ml Sediment in 35 ml Puffer). Nach Hinzufügen von 9,5 ml Aqua dest. zu 0,5 ml dieser Suspension wurde die Lösung photometrisch ²⁾ bei 546 nm gemessen. Die Konzentration der Zellsuspension wurde so eingestellt, daß Extinctionswerte um 0,565 erhalten wurden. Zu 20 ml Zellsuspension wurden 5 ml Amboceptor ³⁾ (2 %ig) und 15 ml Liebermeier-Puffer zugegeben. Die Erythrozyten wurden 40 min bei 37° C inkubiert und höchstens 6 Stunden bei 4° C aufbewahrt. Vor Gebrauch wurde das Gemisch im Verhältnis 1:6 mit Liebermeier-Puffer verdünnt.

Hauptreaktion: Im Röhrchentest wurden in allen Röhrchen der Reihe mit einer geeichten Tropfpipette ein Tropfen Serum der jeweiligen Versuchstiere einer mit Liebermeier-Puffer geometrisch fallenden Verdünnungsreihe, ein Tropfen austitrierte Organhomogenatsuspension und ein Tropfen austitriertes Meerschweinchenkomplement angesetzt. Nach gründlicher Durchmi-

1) Meerschweinchenkomplement, Fa. Hyland Travenol, München

2) Photometer Eppendorf, Netheler & Hinz GmbH, Hamburg

3) AMBOCEPTOR Behring-Werke, Marburg a.d. Lahn

schung wurde das Antigen-Antikörper-System 90 min bei 37° C inkubiert. Darauf wurden 0,6 ml des hämolytischen Systems zugefügt, noch einmal bei 37° C 40 min inkubiert und darauf der Test abgelesen.

Histologische Untersuchungen

Zur histologischen Befundung ¹⁾ wurde eine Hälfte eines jeden Organes in Susa, die andere in Acrylat-Fixiermittel (960 cm³ Methanol, 500 cm³ Formol, 40 cm³ Phosphatpuffer, pH = 7,4) fixiert und nach Einbettung in Paraffin und Methacrylat mikroskopisch untersucht.

2.8. Versuchsprogramm

- 1.) Kontrollen mit Rattenblut
- 2.) Meerschweinchenblut (n = 7)
- 3.) Kaninchenblut (n = 4)
- 4.) Katzenblut (n = 5)
- 5.) Schafblut (n = 5)
- 6.) Schweineblut (n = 6)
- 7.) Menschenblut (n = 6)
- 8.) Karpfenblut (n = 3)
- 9.) Hühnerblut (n = 3)

1) Ich danke Herrn Priv.-Doz. Dr. K. Pielsticker für die freundliche Unterstützung.

3. ERGEBNISSE

3.1. Versuchsbedingungen

In der Tabelle 1 sind die Meßwerte für Anoxie- und Ischämiezeit, Hämatokrit und pH erfaßt.

Anoxie- und Ischämiezeit: Die Anoxiezeit belief sich auf Werte zwischen $3,3 \pm 0,3$ und $5,9 \pm 0,7$ min, während die Ischämiezeit sich auf eine Dauer von $11,6 \pm 1,1$ bis $13,6 \pm 1,2$ erstreckte.

Hämatokrit: Die Hämatokritwerte lagen bei Perfusionsbeginn zwischen $20,5 \pm 3,1$ und $24,4 \pm 1,7$ %. Auftretende Änderungen des Hämatokrites während der Versuche wurden durch Zugabe von Ringerlösung ausgeglichen. Die Werte für den Hämatokrit bei Versuchsende reichten von $21,6 \pm 1,8$ bis $23,8 \pm 0,9$ %.

pH-Wert: Das pH wurde zu Beginn der Versuche, soweit es nötig war, auf 7,39 eingestellt. Etwaige Änderungen während der Perfusionszeit wurden durch Natriumbikarbonat abgepuffert. Gegen Ende der Perfusion zeigte sich in den meisten Fällen ein geringer Abfall des pH.

3.2. Perfusionsverhalten der Nieren

Es wird bei den Versuchen zwischen Laufzeit und Dauer der funktionellen Perfusion unterschieden (siehe 4.5. Diskussion der Ergebnisse). Ebenso wie die Laufzeit war die Dauer der funktionellen Perfusion bei den Versuchen auch innerhalb der einzelnen Spezies sehr unterschiedlich.

Der Perfusionsdruck wurde nach Möglichkeit während der Perfusion im Bereich von 110 mm Hg gehalten. Druckänderungen während der Versuche wurden durch Einregulieren der Drehzahl der Rollerpumpe ausgeglichen.

Die Meßwerte für das Perfusionsverhalten der Nieren sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 1: Übersicht über die die Versuchsbedingungen repräsentierenden Meßwerte bei der xenogenen Hämo-perfusion von Rattennieren:

Anoxie, Ischämie, Hämatokrit und pH

Perfusion mit:	T _a	T _i	Hkt _O	Hkt _e	pH _e
RK	3,3 _{±0,3}	12,0 _{±0,5}	22,3 _{±1,9}	22,0 _{±1,2}	7,36 _{±0,1}
MS	4,1 _{±0,5}	11,8 _{±1,2}	22,9 _{±0,7}	23,2 _{±0,9}	7,40 _{±0,1}
KN	5,4 _{±1,1}	13,1 _{±0,8}	21,6 _{±0,2}	21,8 _{±0,1}	7,39 _{±0,1}
KT	5,9 _{±0,7}	12,3 _{±1,4}	20,5 _{±3,1}	21,3 _{±1,2}	7,36 _{±0,1}
SF	4,9 _{±0,4}	11,6 _{±1,1}	24,4 _{±1,7}	23,8 _{±0,9}	7,36 _{±0,3}
SW	4,3 _{±1,5}	13,6 _{±1,2}	21,4 _{±1,3}	21,9 _{±0,8}	7,38 _{±0,9}
MN	5,2 _{±0,4}	12,7 _{±2,4}	20,8 _{±1,5}	21,6 _{±1,8}	7,39 _{±0,2}
HN	5,1 _{±0,9}	13,2 _{±1,6}	22,7 _{±2,1}	22,9 _{±1,5}	7,38 _{±0,2}
KP	4,7 _{±0,5}	12,1 _{±1,1}	23,4 _{±1,6}	23,7 _{±1,8}	7,3 _{± 0}

RK = Rattenvollblut (Kontrollen); MS = Meerschweinchenvollblut;

KN = Kaninchenvollblut;

KT = Katzenvollblut;

SF = Schafvollblut;

SW = Schweinevollblut;

MN = Menschenvollblut;

HN = Hühnervollblut;

KP = Karpfenvollblut;

T_a(min) = Anoxiezeit;

T_i(min) = Ischämiezeit;

Hkt_O(%) = Hämatokrit bei Versuchsbeginn;

Hkt_e(%) = Hämatokrit bei Versuchsende;

pH_e = pH-Wert bei Versuchsende.

Ergebnisse in den einzelnen Versuchsgruppen

Kontrollversuche: Bei den Versuchen mit Rattenblut zeigte sich innerhalb der ersten fünf Minuten nach Beginn der Hauptperfusion ein Abfall des Ausgangsperfusionsvolumens von $3,8 \pm 0,4$ ml/g·min auf $2,7 \pm 0,5$ ml/g·min. Allerdings folgte hierauf bereits nach kurzer Zeit ein kontinuierlicher Anstieg des RBF auf einen Maximalwert von $4,5 \pm 0,2$ ml/g·min bei 40 min. Von diesem Zeitpunkt an wurde wieder eine langsame, kontinuierliche Abnahme des Perfusionsvolumens beobachtet, das sich gegen Ende des Versuches hin bei $2,8 \pm 0,3$ ml/g·min einpendelte.

Perfusion mit Meerschweinchenblut: Bei diesen Versuchen nahmen die Perfusionsvolumina von einem Ausgangswert von $3,7 \pm 0,7$ ml/g·min sehr schnell auf einen Minimalwert von $0,3$ ml/g·min ab, der bereits in nur wenigen Minuten zu einem Versuchsabbruch führte. In dieser Versuchsgruppe zeigten sich keine auffälligen Unterschiede innerhalb der beteiligten Versuchstiere.

Perfusion mit Kaninchenblut: Die durchschnittliche Perfusionszeit betrug in dieser Versuchsgruppe $6,5 \pm 0,7$ min, die Dauer der funktionellen Perfusion belief sich auf $5,3 \pm 0,8$ min. Auch bei diesen Tieren kam es sofort nach Eintritt des Hämoperfusates in die Nieren zu einem kontinuierlichen schnellen Abfall des Perfusionsvolumens. Eine Phase der Erholung, wie dies bei den Kontrollversuchen beobachtet worden war, konnte in keinem Fall festgestellt werden.

Perfusion mit Katzenblut: Von einem Ausgangsvolumen von $3,3 \pm 0,3$ ml/g·min fiel das Perfusionsvolumen auf einen 5-Minutenwert von $1,2 \pm 0,3$ ab. Für die Laufdauer des Versuches ergaben sich Werte von $7,4 \pm 0,6$ min, für die Dauer der funktionellen Perfusion von $5,3 \pm 1,5$ min.

Perfusion mit Schafblut: Nach Beginn der Hauptperfusion nahm das Perfusionsvolumen von einem Nullwert von $4,2 \pm 0,4$ ml/

Tabelle 2: Zeitlicher Verlauf der Perfusionsvolumina während der xenogenen Hämoperfusion von Rattennieren

Zeit:	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
RK	3,8 ±0,4	2,7 ±0,5	3,6 ±0,7	3,8 ±0,4	3,9 ±0,4	3,9 ±0,3	4,1 ±0,2	4,3 ±0,1	4,5 ±0,2	4,3 ±0,3	4,2 ±0,3	4,0 ±0,3	3,9 ±0,2
MS	3,7 ±0,7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
KN	2,9 ±0,5	1,2 ±0,3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
KT	3,3 ±0,3	1,8 ±0,6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SF	4,2 ±0,4	3,9 ±0,5	4,4 ±0,5	4,2 ±0,8	2,6 ±1,3	2,1 ±1,4	1,9 ±1,5	1,3 ±1,5	0,7 ±1,5	0,4 ±1,5	-	-	-
SW	2,9 ±0,2	2,1 ±0,6	2,0 ±0,3	1,9 ±0,3	2,1 ±0,5	2,1 ±0,5	1,9 ±0,5	1,7 ±0,6	1,5 ±1,0	1,2 ±1,0	1,2 ±1,0	0,9 ±1,1	0,8 ±1,1
MN	4,1 ±0,3	4,3 ±0,3	4,7 ±0,3	4,8 ±0,3	4,7 ±0,4	4,5 ±0,4	4,4 ±0,4	4,3 ±0,4	4,1 ±0,4	3,9 ±0,4	3,8 ±0,4	3,8 ±0,4	3,6 ±0,4

Fortsetzung der Tabelle 2:

Zeit:	65	70	75	80	85	90	95	100	105	110	115	120
RK	3,6 +0,2 -	3,6 +0,2 -	3,6 +0,3 -	3,5 +0,3 -	3,4 +0,2 -	3,4 +0,2 -	3,1 +0,2 -	3,0 +0,2 -	2,7 +0,2 -	2,7 +0,3 -	2,8 +0,3 -	2,8 +0,3 -
MS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
KN	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
KT	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SF	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
SW	0,8 +1,2 -	0,8 +1,2 -	0,6 +1,3 -	0,4 +1,2 -	-	-	-	-	-	-	-	-
MN	3,6 +0,4 -	3,6 +0,4 -	3,5 +0,4 -	3,5 +0,4 -	3,4 +0,4 -	3,3 +0,4 -	3,3 +0,4 -	3,2 +0,4 -	3,0 +0,4 -	3,0 +0,4 -	3,0 +0,4 -	2,8 +0,4 -

RK = Rattenvollblut (Kontrollen); MS = Meerschweinchenvollblut; KN = Kaninchenvollblut;
 KT = Katzenvollblut; SF = Schafvollblut; SW = Schweinevollblut; MN = Menschenvollblut;
 Perfusionsvolumina in ml/g·min; Zeit in min

g·min mit Ausnahme einer kurzen Erholungspause von ca. 15 min kontinuierlich auf einen Wert von $1,0 \text{ ml/g} \cdot \text{min}$ in $36,5 \pm 27,7$ min ab. Die gesamte durchschnittliche Versuchsdauer betrug $47,4 \pm 21$ min.

Perfusion mit Schweineblut: Die mit Schweineblut perfundierten Nieren zeigten einen initialen RBF von $2,9 \pm 0,2 \text{ ml/g} \cdot \text{min}$, der auf einen 5-Minutenwert von $2,1 \pm 0,6 \text{ ml/g} \cdot \text{min}$ abfiel. Nach 20 min Perfusionsdauer erfolgte ein kurzfristiges nicht besonders ausgeprägtes Ansteigen des Perfusionsvolumens, das sich dann kontinuierlich bis zum Versuchsende senkte. Die Versuchsdauer betrug in diesem Versuchssystem $87,8 \pm 18,0$ min, die Dauer der funktionellen Perfusion $52,4 \pm 39,8$ min.

Perfusion mit Menschenblut: Bei diesen Versuchen zeigte sich nicht wie bei den anderen Versuchsgruppen eine initiale Abnahme des Perfusionsvolumens, sondern sofort bei Beginn der Hauptperfusion, die mit einem Wert von $4,1 \pm 0,3 \text{ ml/g} \cdot \text{min}$ einsetzte, ein rasches Ansteigen der Werte für den RBF bis zu einer Perfusionsdauer von 15 min. Von diesem Zeitpunkt an erfolgte ein langsames Absinken des RBF auf den 120-Minutenwert, der ebenso hoch liegt, wie der Endwert bei den Kontrollversuchen mit Rattennieren ($2,8 \pm 0,4 \text{ ml/g} \cdot \text{min}$).

Perfusion mit Karpfen- und Hühnerblut: Trotz normaler Ausgangswerte zu Beginn der Hauptperfusion zeigte sich bei diesen Versuchen innerhalb weniger Sekunden ein vollkommenes Sistieren der Organfunktion; die gesamte Dauer der Hauptperfusion betrug in diesen Versuchen nur ca. 15-30 sec.

Zusammenfassung des Perfusionsverhaltens der Rattennieren bei xenogener Hämoperfusion

In den einzelnen Versuchskontingenten zeigten sich deutliche Unterschiede im Versuchsverhalten der einzelnen perfundierten Organe verschiedener Spezies. Diese Streuung der Ergebnisse

fiel besonders bei der Perfusion von Rattennieren mit Schaf- und Schweineblut auf.

Es kann in diesem Versuchsmodell zwischen mehreren Arten der HXAR unterschieden werden (Tabelle 2):

- 1.) Die äußerst rapide ablaufende HXAR, bei der es innerhalb von 30 min zu einer Abstoßung der Organe kommt. Diese Art der HXAR zeigte sich bei den Versuchen innerhalb einer Ordnung (Ratte-Meerschweinchen, Ratte-Kaninchen), wobei die Nieren bereits nach sehr kurzer Zeit als abgestoßen angesehen werden mußten. Eine geringgradige Verlängerung der Perfusionszeit fiel bei den Versuchen zwischen den Ordnungen Nagetiere (Ratte) und Raubtiere (Katze) auf.
- 2.) Die HXAR, die innerhalb des Zeitraumes von 30 min bis zu 120 min zu einer Abstoßung führt. Diese deutliche Verlängerung der Versuchsdauer im Vergleich zur ersterwähnten Art der HXAR zeigte sich bei der Perfusion von Rattennieren mit Schaf- und Schweineblut.
- 3.) Die HXAR, bei der es innerhalb eines Zeitraumes von 120 min nicht zu einer manifesten Abstoßungsreaktion kommt. Nur die Versuche mit Menschenblut zeigten dieses Muster der HXAR.

Tabelle 3: Die drei in dieser Arbeit festgestellten Arten der HXAR

Geschwindigkeit der HXAR

	<30 min	>30 $\leq$ 120 min	>120
Spezies	Meerschweinchen Kaninchen Katze	Schaf Schwein	Mensch

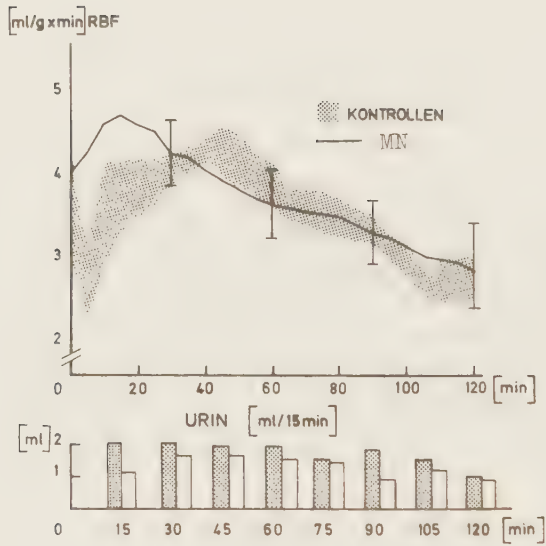


Abb. 1: Perfusionsvolumen und Urinproduktion bei hämo-perfundenen Rattennieren.
Perfusat: Rattenblut (RK) (n = 5),
Menschenblut (MN) (n = 6)

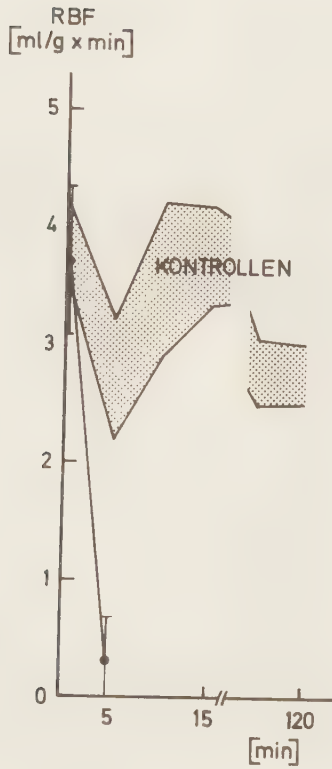


Abb. 2: Perfusionsvolumen bei hämoperfundierten Ratten-
nieren.

Perfusat: Meerschweinchenblut (MS) ($n = 7$)

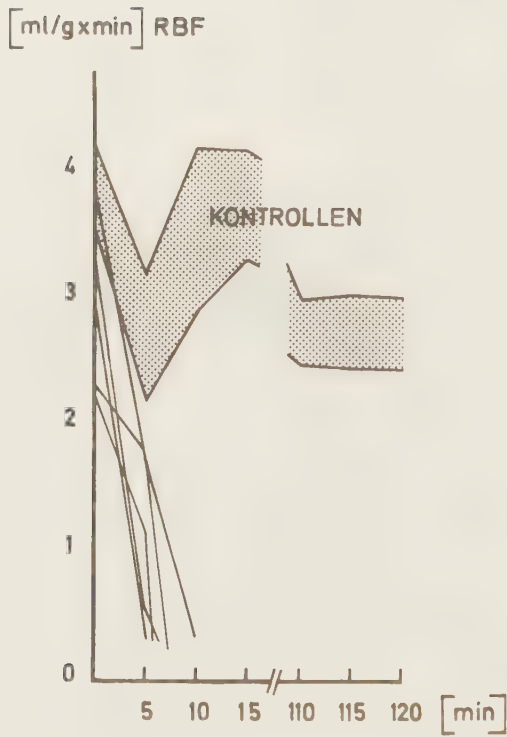


Abb. 3: Perfusionsvolumen bei hämoperfundierte Ratten-
nieren.

Perfusat: Kaninchenblut (KN) (n = 4)

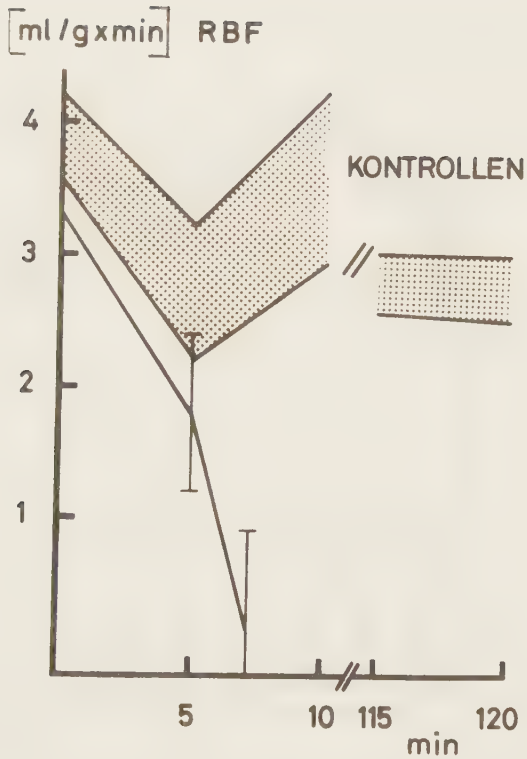


Abb. 4: Perfusionsvolumen bei hämoperfundierten Ratten-
nieren.

Perfusat: Katzenblut (KT) (n = 5)

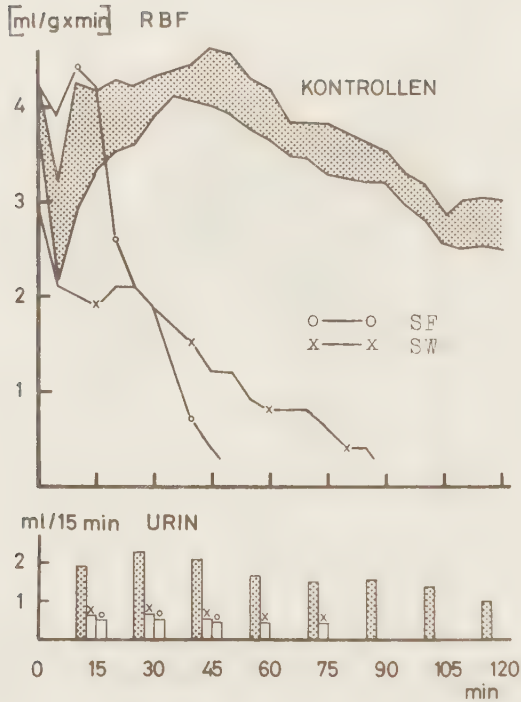


Abb. 5: Perfusionsvolumen und Urinproduktion bei hämoperfundenen Rattennieren.
Perfusat: Schafblut (SF) (n = 5), Schweineblut (SW) (n = 6).
Bezüglich der Streuung in den einzelnen Versuchsgruppen s. Tabelle 2.

Tabelle 4: Urinproduktion (ml/15 min) während der Hämoperfusion von Rattennieren

Zeit	15	30	45	60	75	90	105	120
RK	1,9 $\pm 0,3$	2,3 $\pm 0,2$	2,1 $\pm 0,1$	1,7 $\pm 0,3$	1,5 $\pm 0,2$	1,6 $\pm 0,2$	1,4 $\pm 0,3$	1,0 $\pm 0,3$
MS	minimal							
KN	0,3 $\pm 0,1$	-	-	-	-	-	-	-
KT	0,5 $\pm 0,3$	-	-	-	-	-	-	-
SF	0,5 $\pm 0,4$	0,5 $\pm 0,2$	0,4 $\pm 0,4$	-	-	-	-	-
SW	0,6 $\pm 0,1$	0,6 $\pm 0,3$	0,5 $\pm 0,2$	0,4 $\pm 0,1$	0,4 $\pm 0,2$	-	-	-
MN	1,1 $\pm 0,3$	1,4 $\pm 0,2$	1,9 $\pm 0,4$	1,4 $\pm 0,9$	1,5 $\pm 0,5$	1,3 $\pm 0,8$	1,1 $\pm 0,8$	1,0 $\pm 0,3$

RK = Rattenvollblut (Kontrollen); MS = Meerschweinchenvollblut;
 KN = Kaninchenvollblut; KT = Katzenvollblut;
 SF = Schafvollblut; SW = Schweinevollblut;
 MN = Menschenvollblut.

Tabelle 5: Meßwerte der Laufzeit, der Dauer der funktionellen Perfusion, des Quotienten aus der Osmolarität von Urin und Serum, der Gewichte beider Nieren und der Gewichtszunahme der Nieren während der Versuche bei xenogener Hämoperfusion von Rattennieren

Perfusion mit	T_l	T_f	U/S_{osm}	G_{re}	G_{li}	G
RK	120,0 -	120,0 -	1,1 $\pm 0,1$	1,1 $\pm 0,1$	1,6 $\pm 0,2$	39,7 $\pm 6,2$
MS	4,5 $\pm 0,7$	3,8 $\pm 0,4$	*	1,1 $\pm 0,1$	1,2 $\pm 0,0$	12,0 $\pm 2,2$
KN	6,5 $\pm 0,7$	5,3 $\pm 0,8$	1,0 $\pm 0,1$	1,1 $\pm 0,0$	1,2 $\pm 0,0$	15,5 $\pm 2,8$
KT	7,4 $\pm 0,6$	5,3 $\pm 1,5$	0,9 $\pm 0,1$	1,0 $\pm 0,0$	1,3 $\pm 0,1$	29,2 $\pm 5,6$
SF	47,4 $\pm 21,0$	36,5 $\pm 27,7$	1,1 $\pm 0,1$	1,0 $\pm 0,1$	1,3 $\pm 0,1$	39,0 $\pm 7,4$
SW	87,8 $\pm 18,0$	52,4 $\pm 39,8$	1,1 $\pm 0,1$	1,1 $\pm 0,0$	1,4 $\pm 0,1$	23,6 $\pm 8,1$
MN	120,0 -	120,0 -	1,0 $\pm 0,1$	1,1 $\pm 0,1$	1,4 $\pm 0,1$	26,0 $\pm 3,0$

* nicht genügend Urin

RK=Rattenvollblut (Kontrollen); MS=Meerschweinchenvollblut;

KN=Kaninchenvollblut;

KT=Katzenvollblut;

SF=Schafvollblut;

MN=Menschenvollblut;

T_l (min)= Laufzeit; T_f (min)=Dauer der funktionellen Perfusion;

U/S_{osm} =Quotient aus Osmolarität des Serums u. Urin am Perfusionsende; G =Gewicht der rechten, nichtperfundierten und

der linken perfundierten Niere; G(%)=Nierengewichtszunahme bei der Perfusion

Urinproduktion (s. Tabelle 4)

Die Urinvolumina, die während der Hauptperfusion ausgeschieden wurden, hingen anscheinend vom in jeweils 15-minütigen Abständen gemessenen Perfusionsvolumen ab. Im allgemeinen ist bis ca. 30 min eine Zunahme der produzierten Urinvolumina zu verzeichnen, von da an kommt es parallel zum Verhalten des RBF zu einer kontinuierlichen Abnahme. Bei den länger dauernden Versuchen trat in allen Fällen eine Makrohämaturie nach ca. 40-45 min auf, die sich im Verlauf der Perfusion verstärkte.

Konzentrationsfähigkeit der Nieren

Bei keinem der untersuchten Speziessysteme konnte aufgrund der Ergebnisse der Serum- und Urinosmolaritätsbestimmung ein Hinweis für eine Konzentrationsarbeit der Nieren gefunden werden (s. Tabelle 5).

Nierengewicht

Beim Gewichtsvergleich der perfundierten Niere mit der autologen kontralateralen Niere, zeigten sich in allen Fällen deutliche Gewichtszunahmen, die im allgemeinen zur Perfusionsdauer korrelierbar sind. Die prozentuale Gewichtszunahme liegt zwischen $12,0 \pm 2,2 \%$ und $39,7 \pm 6,2 \%$ (s. Tabelle 5).

3.3. Pathologische Veränderungen

Makroskopischer Befund: Zu Beginn der Hauptperfusion waren die Nieren an ihrer Oberfläche beige gefärbt. Zu diesem Zeitpunkt zeigte sich auf der Schnittfläche eine hellbraun-beige Verfärbung im Rindenbereich, während die Markkegel gedeckt bräunlich-weiß erschienen. Bei den Versuchen mit Menschen-, Schaf- und Schweineblut zeigte sich bei Versuchsende eine tiefrot gefärbte Oberfläche, die teilweise livide gefleckt erschien; das Mark war ebenfalls tiefrot und die Rinde braun verfärbt. Die

mit Kaninchen-, Meerschweinchen- und Katzenblut perfundierten Nieren zeigten auf der Oberfläche eine allgemein rote, in braun übergehende Verfärbung, die teilweise ebenfalls eine livide Fleckung aufwies. Bei diesen Versuchen war das Mark tiefrot gefärbt, die Nierenrinde etwas heller.

Histologischer Befund: Bei den Kontrollnieren und bei Nieren, die nur vorperfundiert worden waren, konnten keine wesentlichen pathologischen Veränderungen nachgewiesen werden.

Ratte-Kaninchen: In Arterien, Arteriolen, teilweise auch in den Glomerula traten obliterierende Thrombozytenaggregate auf, neben denen sich auch eine gering- bis mittelgradige Granulozytenvermehrung in den Glomerula und teilweise auch in den Arteriolen zeigte. Außerdem fand sich eine Vermehrung der Eosinophilen, während Endothelläsionen nicht nachzuweisen waren.

Ratte-Meerschweinchen: Häufig obliterierende Thrombozytenaggregate in kleinen Arterien, Arteriolen und Glomerula. Geringe bis mittelgradige Granulozytenvermehrung in den Arteriolen und Glomerula; geringgradig ausgeprägte Endothelnekrosen.

Ratte-Kaninchen: Häufig obliterierende Thrombozytenaggregate in Arterien, Arteriolen und seltener in Glomerula. Gering- bis mittelgradige Granulozytenvermehrung in den Glomerula, die Thrombozytenaggregate sind häufig mit Granulozyten vermischt.

Ratte-Katze: Bei diesen Versuchen wurden häufig obliterierende Thrombozytenaggregate in Arterien, Arteriolen und Glomerula gefunden. Im Bereich der Thromben ist das Endothel zum Teil pyknotisch.

Ratte-Schaf: Hier sind die Arteriolen und Glomerula häufig durch Thrombozytenaggregate obliteriert; in den Glomerula finden sich vermehrt Granulozyten. Endothelläsionen wurden nicht gefunden.

Ratte-Schwein: Es zeigte sich eine verschieden stark ausgeprägte Markhyperämie. Außerdem treten vermehrt Granulozyten und vereinzelte, z.T. obliterierende Thrombozytenaggregate in Glomerula und Kapillaren auf. Bei einem Teil der Präparate

Tabelle 6: Titerwerte präformierter hämagglutinierender Antikörper gegen Rattenerythrozyten bzw. komplementbindender Antikörper gegen Rattennierenhomogenat im Serum verschiedener Spezies vor und nach xenogener Hämoperfusion von Rattennieren

Spezies	Titerstufen ^{+) von Xeno- hämagglutininen}		Titerstufen ^{+) komplementbind. Antikörper}	
	vor Perfusion	nach	vor Perfusion	nach Perfusion
RK	-	-	-	-
MS	3,2,2,2,2,3,3	2,1,1,1,1,3,0	2,5,2,0,0	1,2,1,0,0
KN	7,3,5,4	4,0,2,4	6,7,7,6	4,5,6,6
KT	7,6,7,6,6	4,5,5,6,5	0,0,0,0,0	0,0,0,0,0
SF	8,5,8,8,6	7,4,5,7,5	8,9,8,9,8	8,5,8,7,7
SW	7,7,8,9,8,7	3,3,5,8,7,7	0,0,0,0,0,0	0,0,0,0,0,0
MN	8,8,7,7,7,6	3,6,1,4,4,1	4,0,0,1,0,0	1,0,0,1,0,0
HN	10,9,8	-	8,2,0	-
KP	10,0,0	-	2,0,0	-

RK = Rattenvollblut (Kontrollen); MS = Meerschweinenvollblut;
 KN = Kaninchenvollblut; KT = Katzenvollblut;
 SF = Schafvollblut; SW = Schweinevollblut;
 MN = Menschenvollblut; HN = Hühnervollblut;
 KP = Karpfenvollblut.

+) Die Einzelwerte der gefundenen Titerstufen sind angegeben in (-²log)

zeigen sich geringgradige Endothelnekrosen.

Ratte-Mensch: Es finden sich vereinzelt kleine Thrombozyten-aggregate und eine geringe Granulozytenvermehrung in den Glomerula. Teilweise zeigen sich auch in sehr geringem Maße Endothelläsionen.

3.4. Serologische Untersuchung

Tabelle 6 gibt Aufschluß über die gefundenen Werte.

Hohe Konzentrationen präformierter Hämagglutinine gegen Rat-tenerythrozyten wurden in den Seren von Katze, Schaf, Schwein und Mensch gefunden. Die Titer in den Seren von Kaninchen und Meerschweinchen waren niedriger.

Eine Absorption der präformierten hämagglutinierenden Anti-körper während der Versuche konnte in einigen Fällen, beson-ders in den Versuchen mit Schweineblut festgestellt werden.

Anders verhielten sich die Konzentrationen komplementbindender präformierter Antikörper: höhere Konzentrationen konnten nur im Serum von Kaninchen und Schaf festgestellt werden. Eine Ab-sorption der Antikörper konnte nicht gefunden werden, wenn auch eine Abnahme der Titer fast immer nachweisbar war.

Bei der Untersuchung der Seren von Hühnern und Karpfen fanden sich bei den einzelnen Individuen sehr unterschiedliche Kon-zentrationen sowohl präformierter hämagglutinierender als auch komplementbindender Antikörper.

4. DISKUSSION

4.1. Ablauf der HXAR

Vaskularisierte xenogene Organe werden innerhalb kürzester Zeit abgestoßen, wobei schon Minuten genügen, das Vollbild der HXAR zu zeigen (33). Auf keinen Fall sind sämtliche Mechanismen, die zur Verwerfung eines transplantierten Organes führen, abgeklärt. Zur Zeit der experimentellen Untersuchungen zu dieser Arbeit waren die Vorstellungen über die HXAR folgendermaßen:

Die Abstoßung in taxonomisch nah verwandten Speziessystemen verläuft nicht hyperakut (93), weil wegen der nahen zoologischen Verwandtschaft das xenogene Spenderorgan nicht auf einen vorher bereits als sensibilisiert zu betrachtenden Organismus stößt (57); in diesem Fall induzieren die xenogenen Transplantatantigene eine langsam einsetzende Immunantwort, die der allogenen Abstoßungsreaktion ähnelt (84). Bei entfernt verwandten xenogenen Spezieskombinationen ähnelt die Abstoßungsreaktion der eines Systems, in dem der Organempfänger als sensibilisiert betrachtet werden kann (57). Deshalb kommt es nach Einsetzen der Durchblutung des transplantierten Organes sehr schnell zur Abstoßung. Hierzu gehören als Hauptkriterien: die schnelle Abnahme der Durchblutung und des venösen Rückstromes; im Verlauf des Abstoßungsgeschehens auftretende Ödeme und Hämorrhagie des Organs, Funktionsverlust des Organes und Endothelläsionen (14, 58). Versuche, die Abstoßungsreaktion durch Immunsuppressiva zu blockieren, gelangen bisher erfolgreich nur in nahe verwandten Spezieskombinationen (57). Die Schwierigkeiten liegen hierbei besonders darin, daß die Abstoßungsreaktion in ihrer Komplexität noch nicht aufgeklärt ist, und deshalb spezifisch immunsuppressivwirkende Maßnahmen nur schwer und in beschränktem Maße eingesetzt werden können. Die klassischen Immunsuppressiva wie Steroide, Zytostatika und Röntgenbestrahlung können zwar bei der allogenen Abstoßungsreaktion, nicht aber bei der xenogenen Abstoßung

ihre Wirkung entfalten (56).

Die Reaktion scheint durch die Interaktion von präformierten Antikörpern, die gegen das Spendergewebe gerichtet sind, mit den spendereigenen Transplantationsantigenen in Gang zu kommen und führt zur Antigen-Antikörper-Reaktion, wobei Komplement verbraucht wird (81,92). Im weiteren Verlauf der HXAR kommt es nun zu einer unspezifischen zellulären Reaktion, die durch polymorphkernige Leukozyten und Thrombozyten ausgelöst wird: es bilden sich Thrombozytenaggregate (66, 75, 83, 101), Thrombozyten werden zerstört (80). Durch die Freisetzung von gefäßaktiven Mediatorsubstanzen (42, 104), die sowohl bei der Antigen-Antikörper-Reaktion zustande kommt und auch durch die Schädigung der Zellen gefördert wird, kommt es zu einem Anstieg des Strömungswiderstandes im Organ; hierauf kann eine Extravasation von Blut auftreten und zur Ischämie und Stauung führen. Ein weiterer Faktor, der ebenfalls zum Funktionsverlust des Organes führen kann, ist die direkte Anlagerung von Antigen-Antikörper-Komplexen an das Endothel, die zur Endothelläsion mit konsekutiver Gerinnungsaktivierung durch Freisetzung von Gewebsthrombokinase und zu den gleichen, schon weiter oben beschriebenen Abstoßungsmechanismen führt (109).

Man kann also zwischen zwei Hauptarten (57) der Abstoßungsreaktion unterscheiden, wobei zwischen den einzelnen Arten fließende Grenzen bestehen. Die Heftigkeit der Abstoßungsreaktion scheint positiv korrelierbar zum taxonomischen Verwandtschaftsgrad zu sein (10, 93). Bei Transplantationen zwischen Individuen innerhalb einer Ordnung verhalten sich die Transplantate wie Allotransplantate (57). Bei der Xenotransplantation innerhalb zweier nicht so nahe untereinander verwandter Spezies zeigt sich eine schnell verlaufende Abstoßungsreaktion, die innerhalb kurzer Zeit zum Verlust der Organfunktion führt (100).

4.2. Auswahl der Versuchstiere

Die Auswahl der Versuchstiere wurde unter Berücksichtigung der zoologischen Systematik getroffen. Die Anfänge dieser Systematik beruhen auf Aristoteles' "Naturgeschichte der Tiere" (123), in der der erste Versuch einer wissenschaftlichen Systematik nach morphologischen Gesichtspunkten der Fauna gemacht wird. An den späteren Systematiken, wie der von Linné, orientieren sich auch die heute noch verwendeten, wobei die Stellung eines Tieres innerhalb einer Systematik abhängig ist von der zur Feststellung der Auswahl verwendeten Merkmale. Diese Merkmale zwischen den Organismen führen zu einem logischen System, wobei aber die Kenntnis der realen Beziehungen der Organismen untereinander nur bruchstückhaft ist (53). Die heutige zoologische Systematik beruht in erster Linie auf einem morphologischen Vergleich. Durch neue naturwissenschaftliche Erkenntnisse muß diese Art der Systematisierung aber in Frage gestellt werden, weil die Anzahl der zu integrierenden Parameter ständig zunimmt. Es ist durchaus denkbar, daß sich durch immunologische Unterschiede zwischen bisher wegen ihrer morphologischen Ähnlichkeit als zoologisch nah verwandt angesehenen Spezies neue Gruppierungen der Tiersystematik ergeben.

Die bei den Versuchen verwendeten Lebewesen waren sämtlich dem Stamm der Wirbeltiere zugehörig. Um ein möglichst breites Spektrum innerhalb dieses Stammes als Vergleichsbasis zu gewinnen, wurden Tiere verschiedener Ordnungen verwendet, wobei aber darauf geachtet wurde, daß möglichst innerhalb einer Ordnung zwei Spezies vertreten sind, damit auch eine Aussage über das Verhalten der Nieren bei der Perfusion mit Blut von zu den Organspendern gleich entfernt verwandten Tieren getroffen werden kann. Aus diesem Grund wurden aus der Ordnung der Nagetiere (Ratte, Meerschweinchen, Kaninchen), der Raubtiere (Katzen), der Paarhufer (Schaf, Schwein) und der Herrentiere (Mensch) die Versuchsteilnehmer ausgewählt.

Um zu erfahren, wie sich die perfundierten Rattennieren bei

der Perfusion von Blut von Tieren aus anderen zoologischen Klassen als der der Säugetiere, also sehr entfernt verwandten Tieren, verhalten, wurden aus der Klasse der Vögel und der Fische jeweils ein Vertreter ausgewählt. Die Wahl fiel hierbei aus praktischen Gründen auf Huhn und Karpfen.

Tabelle 7: Übersicht über die zoologische Zuordnung der zu den Versuchen verwendeten Tierarten

Klasse	Säugetiere				
Ordnung	Nagetiere	Hasentiere*	Paarhufer	Raubtiere	Herrentiere
Unterordnung	Mäuseverwandte	MS-Verwandte	Wiederkäuer	Nichtwiederkäuer	Affen
Überfamilie	Mäuseartige	MS-artige		Schweineartige	Katzenähnliche
Familie	Mäuse		Hornträger	Altweltsschweine	Menschenartige
Unterfamilie	Echte Mäuse		Ziegenartige		Menschen
Gattung	Hausratte	Meerschweinchen	Kaninchen	Schaf	Echte Katzen
				Haus-schwein	Homo sapiens

* Die Hasentiere bilden erst seit einiger Zeit eine eigene Ordnung und wurden davor zu den Nagetieren gerechnet.

Aus der Klasse der Fische und der Vögel wurden als Vertreter Karpfen und Huhn ausgewählt.

4.3. Diskussion der Methodik

Der rapide Ablauf der HXAR ermöglicht es, an einem Modell wie dem hier verwendeten Untersuchungen durchzuführen, die weitere Kenntnisse der komplexen Vorgänge bei der Transplantatverwerfung erbringen.

In früheren Untersuchungen, bei denen Rattennieren mit Hundeblood perfundiert waren (105), konnten gleiche Ergebnisse bei der in vitro-Xenohämoperfusion wie bei vergleichenden in vivo-Xenohämoperfusionen erhalten werden: in allen Fällen zeigte sich das typische Bild einer HXAR mit ihren wichtigen Parametern: Sistieren der renalen Durchblutung, Stauung und Hämorrhagie des Organes, Endothelnekrosen an Glomerula, Kapillaren und Arteriolen, sowie progrediente Einschränkung der Organfunktion (55).

Pulsierende und nicht-pulsierende Perfusion:

Die bei dieser Arbeit verwendete Rollerpumpe erzeugt nur eine sehr geringe Druckamplitude, sodaß die Perfusion als nicht-pulsierend zu bezeichnen ist. In vielen Arbeiten war die Ansicht vertreten worden, die pulsierende Perfusion müsse der nicht-pulsierenden vorgezogen werden. BELZER (6) hat beim Vergleich beider Perfusionsarten bei isoliert perfundierten Hunden nach Reimplantation der Organe eine wesentlich schlechtere initiale Funktion der kontinuierlich durchströmten Niere als bei der pulsierend perfundierten gefunden. Allerdings wurde auch hierbei eine uneingeschränkte Nierenfunktion noch nach einem Jahr gefunden, sodaß die pulsierende Perfusion besonders bei Organperfusion über längere Zeit empfohlen wird. Bei der nicht-pulsierenden Perfusion wurde ein vermehrtes Ansteigen des Gefäßwiderstandes festgestellt (68, 85), auch zeigte sich, daß bei pulsierender Perfusion die Urinsekretion früher einsetzt und länger anhält, und eine geringere Gewichtszunahme und weniger ausgeprägte Hämaturie resultieren als bei nicht-pulsierender Perfusion. Während das pH bei pulsierender Perfusion ziemlich konstant blieb, ist ein auffäl-

liger Abfall des pH, sowie ein pathologischer Ausfall von Nierenfunktionstesten bei nicht-pulsierender Perfusion beschrieben worden (90, 91).

Neuere Ergebnisse hingegen lassen eine Bevorzugung der pulsierenden gegenüber der nicht-pulsierenden Perfusion aber nicht mehr gerechtfertigt erscheinen. GRUNDMANN (36, 57) hat beim direkten Vergleich beider Nieren je eines Spendertieres mit pulsierender und nicht-pulsierender Perfusion sowie anschließender allogener Implantation keine signifikanten Unterschiede zwischen den Auswirkungen beider Perfusionsmethoden auf die transplantierten Organe finden können. PAQUET (90) fällt auf, daß größere Anstiege des Hämatokrits bei nicht-pulsierender Perfusion erst nach einer Perfusionszeit von 6 Stunden auftreten, während bis zu diesem Zeitpunkt die Werte für beide Perfusionsarten identisch bleiben; bei der kontinuierlichen Perfusion scheinen aber die perfusionsbedingten histologisch greifbaren Schäden an den Nierentubuli geringer zu sein als bei der pulsierenden Perfusion (105). Während PAQUET (90) berichtet, daß die nicht-pulsierende Perfusion zu einer größeren Hämolyse führt als die pulsierende - diese Aussage trifft aber auch erst nach einer Perfusionszeit von 2,5 Stunden zu -, ist nach Ansicht von IICHIMA (47) und CAPPELLETTI (17) die Rollerpumpe die Pumpenart, bei der im Vergleich zu anderen Pumpenarten das Blut in geringerem Ausmaße traumatisiert wird, und somit die Hämolyse sehr gering auftritt.

Die erwähnten Gründe bewogen uns, der Rollerpumpe vor anderen Modellen den Vorzug zu geben, weil bei den Versuchen zu dieser Arbeit natürlich durch die Technik der Perfusion bedingte, unspezifische Schädigungen der Rattennieren sowie des Perfusates möglichst gering gehalten werden sollten, damit das Perfusionsverhalten und pathologische Veränderungen an den Nieren und Perfusatzellen bezüglich ihrer Wertigkeit zur Transplantatverwerfung und den dabei auftretenden immunologischen Vorgängen richtig bewertet werden können.

Oxygenator:

Ein Oxygenator muß in der Lage sein, Sauerstoff in ausreichendem Maße in ein zur Perfusion dienendes Medium übertreten zu lassen. Damit ein möglichst intensiver Kontakt zwischen Sauerstoff und Perfusat geschaffen werden kann, muß der Sauerstoff möglichst nahe an das zu oxygenierende Medium herangeschafft werden, um die Diffusionswege möglichst gering zu halten. Der hier verwendete Oxygenator ist ein Membranoxygenator. OWENS (89) fand, daß durch eine sich bildende Blut-Gasinterphase aus Lipoproteinen Fettmoleküle freigesetzt werden, die Embolien verursachen können; dieses Problem konnte von WRIGHT (126) gelöst werden dadurch, daß er eine Kunststoffmembran zwischen Blut und Gas einfügte. Eine bei Membranoxygenatoren häufig auftretende Schwierigkeit, nämlich die Ausbildung einer Grenzschicht zwischen fließendem Blut und Membran, wodurch die Diffusion erschwert wird (71), konnte von SCHILLING (105) dadurch geändert werden, daß die Silikon-Kautschukschläuche des Oxygenators unter Spannung gesetzt und durch den dagegen blasenden Sauerstoff in Schwingungen versetzt werden, so daß sich eine unbewegliche diffusionserschwerende Zwischenschicht gar nicht erst ausbilden kann.

Perfusion: Während der Perfusion wurden das Perfusat und die Nieren normotherm gehalten. Bei diesen Temperaturen erscheint sicher, daß die immunologischen Vorgänge nicht durch temperaturabhängige Änderungen der chemischen Reaktionsgeschwindigkeit inhibiert werden. Hypothermie würde zu einer Kältevasokonstriktion der Nierengefäße führen, wobei eine Minderung der Perfusionstemperatur um ein Drittel den Strömungswiderstand um 120 % ansteigen läßt (76).

Der Strömungswiderstand und damit das Perfusionsvolumen geben wichtige Hinweise auf das Verhalten der Nieren während der Versuche; ihre im Vergleich zu den Kontrollversuchen auftretenden Veränderungen lassen Rückschlüsse auf die Heftigkeit der HXAR und den Funktionszustand der Nieren zu. Es muß hierbei aber zwischen den immunologisch und den aus anderen Grün-

den verursachten Veränderungen des Perfusionsverhaltens unterschieden werden, und die Faktoren, die das Perfusionsvolumen bestimmen, müssen bekannt sein.

Während der Versuche kommt es auch bei den Kontrollversuchen, bei denen eine immunologisch bedingte Änderung des RBF nicht erwartet wird, zu einem Abfall des Perfusionsvolumens. Als Ursache hierfür sind mehrere Gründe zu diskutieren: durch die wenn auch nur kurz dauernde hypotherme Lagerung des Blutes vor der Perfusion kommt es möglicherweise nicht nur zu einem Anstieg der Blutviskosität, sondern durch die Hypothermie auch zu einer beschleunigten Freisetzung vasoaktiver Stoffe, die eine Vasokonstriktion hervorrufen können und anscheinend aus den Thrombozyten und durch Thrombozytenaggregate, die vermehrt gebildet werden, freigesetzt werden (40, 106). Die Vasokonstriktion würde dann den RBF vermindern und über die geringere Fließgeschwindigkeit wieder zu Thromben führen; beide Faktoren führen zur Gewebshypoxie und dadurch zur Nierenschädigung.

Während der Perfusion wird der normale Metabolismus des Blutes aufrecht erhalten (88). Normalerweise werden die hierbei auftretenden Stoffwechselprodukte aus dem Kreislauf entfernt, im Falle der isolierten Perfusion scheint aber das stetig neue Angebot dieser Stoffe, zu denen Adenosin, Angiotensin, Serotonin und Histamin gerechnet werden, die beschränkten Kompensationsmechanismen des künstlichen Systems zu übersteigen und ebenfalls zu Vasospasmen und teilweise zu irreversibler Vasokonstriktion zu führen (88). BELZER (6) fand auch, daß Lipidkomponenten des Blutes, und zwar hauptsächlich Phospholipide, ursächlich an der Abnahme des RBF beteiligt sind. Er führt an, daß diese Phospholipide durch Denaturierung aus dem Blut freigesetzt werden und kleine Emboli bilden, wodurch der Gefäßwiderstand ansteigen kann. Als ein weiterer Faktor ist die bei der isolierten Niere fehlende Ureterperistaltik, mit deren Hilfe in situ die terminalen Sammelröhrchen entleert werden (18), zu diskutieren.

Die Behandlung der Spendertiere:

Die Verwendung von koloniegezüchteten Sprague-Dawley-Ratten ermöglichte es, durch deren genetische Ähnlichkeit die einzelnen Nieren, die für die Versuche als Spendernieren genommen wurden, direkt miteinander zu vergleichen und als immunologisch so nahe untereinander verwandt anzusehen, daß keine meßbaren immunologischen Differenzen zu erwarten waren.

Äußere, zum Teil nicht ganz realisierbare Einflüsse, wie Klimaschwankungen und Transport der Tiere, führten häufig dazu, daß während der Perfusion das kritische Perfusionsvolumen nicht erreicht wurde. Um diese Erscheinungen zu vermeiden, wurden die Spendertiere mit hypotoner NaCl-Lösung (0,45 %ig, 5 ml/100 g KG) 45 Minuten vor Versuchsbeginn während einer Ätherkurznarkose über einen Magenschlauch belastet (1, 105). Die durch die 0,45 %ige NaCl-Lösung hervorgerufene Hypervolämie führte zu einer verminderten NaCl-Konzentration an der Macula densa und hemmt deshalb die Freisetzung von Renin, die von der Natriumkonzentration abhängig ist. Nur durch Renin aber kann Angiotensin I in Angiotensin II umgewandelt werden; bei dessen Abwesenheit dilatieren die Vasa afferentia und führen zu einer erhöhten Nierendurchblutung (105, 122).

Eingriff an der Ratte:

Durch die intraoperativen Manipulationen an den Rattennieren während deren Excision bilden sich in ihnen Stauungsbezirke aus, die während der Vorperfusion durch livide Verfleckung auf der Nierenoberfläche auffielen, sich erst nach einiger Zeit der Vorperfusion entfärbten und auf Berührung und diskrete Quetschung der Organe zurückzuführen sind (127).

Anoxie und Ischämie:

Anoxie und Ischämie rufen bei Nieren schon nach kurzer Zeit eine Vasokonstriktion hervor (5). Die Werte, die bei den Versuchen zu dieser Arbeit erhalten wurden, sind mit den in der Literatur beschriebenen vergleichbar (1, 59, 99, 105).

Bei Hypoxie kann es wegen ungenügender Sauerstoffzufuhr zu den Zellen zur anaeroben Glykolyse kommen, die zur zellulären Acidität durch Steigerung der Milchsäureproduktion führt (52). Hypoxie und Acidität aber sind Stimuli für eine Schädigung der Lysosomenmembran, die zu einer Freisetzung lysosomaler Enzyme mit konsekutiver Selbstverdauung der Zelle führen kann. Bei dieser zellulären Autodigestion scheinen die Mitochondrien wesentlich schneller als die Zellkerne unterzugehen (23); der Grund hierfür ist die lytische Enzymaktivität, die durch lysosomale RNase induziert und in normalen, nicht ischämischen Nieren durch einen RNase-Inhibitor gehemmt wird (32). Ein stärkerer Abfall der Polyribosomen als Indikator für hypoxische Schädigung der Zellen wird jedoch nicht vor Ablauf einer 15-minütigen Anoxiezeit gefunden, so daß bei unseren Versuchen mit solchen Schäden nicht zu rechnen ist. Während der Anoxie kommt es zu einer Hypothermie, die einen protektiven Effekt auf die Niere hat, weil sich der Sauerstoffverbrauch linear zur Abnahme der Temperatur verhält (108). Andererseits verursacht Hypothermie auch eine Kältevasostriction, die aber reversibel ist und somit ohne Auswirkung auf die Perfusion bleibt (76, 106).

Perfusat:

LINDER (65) sowie BELZER (6) sehen in der Hämodilution einen wesentlichen Faktor zur Verbesserung der Nierenperfusion. Bei einer Dilution des Hämoperfusates fanden sie nur minimale Nierenoedeme, und sogar während einer 24-stündigen Perfusion wurden nur geringe Perfusionsdruckerhöhungen gefunden. Bei Verwendung undiluerter Perfusate resultieren starke Oedeme, Gewebszerstörung und ein starker Anstieg des Perfusionsdruckes. Es wird gefordert, daß die Dilution nur so stark sein darf, daß es zu keiner signifikanten Abnahme der Sauerstofftransportkapazität kommt; außerdem soll die Tonizität des Blutes nicht zu stark verändert werden (52).

Unter Berücksichtigung dieser Erfahrungen und der Forderung von NIZET (26, 88), daß das Perfusionsvolumen den dreifachen

Wert des Minutenvolumens der Nierendurchblutung nicht überschreiten solle, wurde das Blut zur Perfusion mit Ringerlösung im Verhältnis 10:14 verdünnt, wodurch sich ein Hämokrit von ca. 25 % ergab, der eine suffiziente Versorgung der Nieren mit Sauerstoff garantierte. Die Aufhebung der Gerinnungsfähigkeit durch Heparin führt nach Ansicht mehrerer Autoren (70, 78, 110, 111) nicht zu einer Verzögerung der Abstoßungsreaktion, weil die für die Gerinnungshemmung erforderliche Dosierung nach LAUENSTEIN (63) weit unter der Komplement inhibierenden Menge liegt.

4.4. Beurteilung des Versuchsmodells

Aus dem bisher Gesagten ergibt sich, daß das Versuchsmodell zwar physiologische Verhältnisse nicht ersetzen kann, weil durch die Manipulationen an den Nieren und an den Empfänger-tieren starke äußere Reize auf das Versuchsgut einwirken, die in ihrer Bedeutung nicht genau zu realisieren sind. Aber den Forderungen an eine Versuchsanordnung nach möglichst geringer Beeinflussung der Versuche durch das technische Vorgehen und die Apparatur kommt das bei dieser Arbeit verwendete Modell weitgehend nahe.

Bei intrakorporalem Anschluß der Nieren an einen Organempfänger könnten technikbedingte Einflüsse zu einem großen Teil ausgeschaltet werden. Dennoch ist für die hier gestellten Fragen die in vitro-Untersuchung am günstigsten, weil durch die weitgehende Standardisierung der Versuchstechnik die auf die Organe wirkenden Einflüsse gleich sind, und somit eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse resultiert.

Durch geeignete Kontrolluntersuchungen wurde versucht, die durch die Perfusion bedingten Schäden an den Nieren in soweit einzuordnen, daß damit eine Integrationsbasis für die Beurteilung der xenogenen Experimente bestand. Die Versuchsanordnung genügt sicherlich nicht strengen physiologischen Anfor-

derungen, jedoch ermöglicht sie unter genauer Berücksichtigung der durch sie verursachten Veränderungen an den Organen eine sichere Beurteilung immunologischer Vorgänge. Durch die in vitro-Untersuchung besteht die Möglichkeit, ein größeres Kontingent von Experimenten bei standardisierter Versuchsanordnung durchzuführen, und somit die Anzahl der auf das Versuchsgut einwirkenden Parameter zu limitieren. Dies erhöht die Vergleichskraft der Ergebnisse erheblich.

4.5. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

4.5.1. Perfusionsverhalten der Nieren

Der sofort nach Eintritt des Perfusates in die Nieren beobachtete Abfall des Perfusionsvolumens innerhalb der ersten Minuten nach Beginn der Hauptperfusion wird anscheinend durch eine Vasokonstriktion bewirkt (8, 95), die aber, wie der Wiederanstieg des RBF nach 10-12 Minuten zeigt, reversibel ist. Als auslösendes Moment für diesen initialen Anstieg des Gefäßwiderstandes wird die Freisetzung von Epinephrin aus der Nebenniere angesehen (79a); bereits bei einem Verlust von nur einem Drittel des normalen Blutvolumens zeigt sich ein starker Anstieg der Konzentration vasokonstringierender Substanzen, der bei stärkerem Blutverlust noch zunehmen kann (25). Es ist zu diskutieren, ob dieser Mechanismus bei den Versuchsratten auftritt, die ja bei der Blutentnahme ganz entblutet werden müssen; hierdurch könnte es zu einer maximalen Nebennierenstimulierung kommen.

Die durch die Beendigung der Ischämie einsetzende vasodilatierende Komponente ist schwächer als die vasokonstringierende katecholamininduzierte und kann deshalb wahrscheinlich erst nach Abklingen der Wirkung der gefäßaktiven Substanzen zu der nach ca. 12 Minuten auftretenden Erhöhung des RBF führen (8, 25, 69).

Der Wiederanstieg des RBF und das übrige Perfusionsverhalten der Nieren zeigen- zumindest im allogenen System -, daß sich die Nieren in der folgenden Zeit anscheinend wieder erholen; im Verlauf der Perfusion kommen aber dann nicht-immunologische Faktoren zum Tragen, die nach der 40. Minute zu einem langsamen, kontinuierlichen Abfall des RBF auf den 120-Minutenwert führen. Dieser ist aber wahrscheinlich nicht nur auf die bereits bekannten Blutfaktoren, sondern sicherlich auch auf eine im Verlauf der Perfusion auftretende Schädigung der Nieren zurückzuführen: im Verlauf der Perfusion entwickeln

sich in perfundierten Organen Ödeme (91), wodurch es zu einer Erhöhung des interstitiellen Druckes kommen und in deren Folge zu einer Minderdurchblutung kommen kann. Durch die hierdurch bewirkte hypoxische Zellschädigung können ebenfalls vasoaktive Substanzen freigesetzt werden (124).

Die bei den Versuchen mit Rattenvollblut erhaltenen Ergebnisse dienen als Vergleichsbasis für sämtliche anderen Versuchsgruppen; in deren Versuchsverhalten sind immer die perfusionsbedingten Veränderungen zu integrieren, um eine möglichst einwandfreie Trennung von immunologischen und nicht-immunologischen Veränderungen zu ermöglichen.

Die Normalwerte für die Durchblutung von in situ belassenen Rattennieren schwanken beträchtlich und werden zwischen 3,6 und 9 ml/g·min angegeben (12, 34, 124), wobei die stark differierenden Werte zum Teil auf die unterschiedlichen Bestimmungsmethoden zurückgeführt werden. Die Werte für die isoliert perfundierte Rattenniere liegen bei ungefähr 50 % der Werte für den physiologischen RBF (131). Unsere bei der Hämoperfusion erhaltenen Werte sind mit diesen Ergebnissen vergleichbar.

Bei den Versuchen mit Blut von Meerschweinchen, Kaninchen und Katzen wurde den Tieren bei der Blutentnahme entweder alles Blut oder zumindest ein erheblicher Teil ihres Blutvolumens entnommen, so daß durch die hohe Katecholaminausschüttung bei diesem Eingriff ein ähnlicher initialer Abfall des RBF erwartet werden kann wie bei den Kontrollversuchen. Im Gegensatz zu diesen kommt es aber nicht zur Erholung des Organes, d.h. zu einer befriedigenden renalen Durchblutung. Es ist möglich, daß hierbei die Wirkung immunologischer Faktoren intervallfrei auf die Zeit folgt, während der noch allgemeine Vasokonstriktion vorherrschend ist, so daß bereits innerhalb weniger Minuten (33, 66) eine Abstoßung erfolgen kann. Hierbei sind aber auch verschiedene Reaktionstypen zu unterscheiden: bei den Meerschweinchen ist der Blutverlust im Verhältnis zur Tier-

größe am stärksten. Es ist deshalb nicht unberechtigt anzunehmen, daß im Meerschweinchenblut die höchste Konzentration vasokonstringierend wirkender Substanzen gefunden wird. Da eine Wirkung immunologischer Faktoren bereits nach wenigen Sekunden auftreten kann (116), ist in diesem Spender-Empfänger-System eine Überlagerung beider Faktoren, nämlich unspezifischer, durch die Exsanguination ausgelöster Phänomene und hyperakut einsetzender, spezifischer immunologischer Vorgänge nicht auszuschließen.

In den Systemen Ratte-Kaninchen und Ratte-Katze wird den Tieren bei der Blutentnahme in Relation zum zirkulierenden Blutvolumen ebenfalls eine erhebliche Menge Blutes entzogen. Allerdings ist hier wahrscheinlich die Konzentration von vasoaktiven Substanzen, die durch die Blutentnahme und die Vorbereitungen dazu in das Blut gelangen, geringer als bei den Meerschweinchen, so daß bei diesen Versuchen eine direkte Überlagerung immunologischer und nicht-immunologischer Vorgänge nicht zu erwarten ist; dies führt aber nur zu einer unbeträchtlichen Verlängerung der Abstoßungszeit, weil kompensatorische Mechanismen, die die vasokonstringierenden Substanzen eliminieren und zu einer Erholung der Organe führen, in ihrer Wirkung nicht zum Tragen kommen und deshalb der Einfluß der immunologischen Faktoren die Oberhand behält.

Bei den Versuchen mit Schaf-, Schweine- und Menschenblut spielt die Aktivierung der Nebennieren wahrscheinlich nur eine untergeordnete Rolle. Deshalb ist bei diesen Versuchen auch die für die Kontrollversuche geltende Erholung der Organe nach dem initialen Abfall der Nierendurchblutung zu beobachten. Eine Ausnahme hiervon machen anscheinend die mit Schafblut perfundierten Nieren, bei denen es zu keinem initialen Abfall des RBF kommt. Als auslösender Faktor hierfür wäre zu diskutieren, daß der einzige relevante bekannte Faktor, durch den sich Schafblut vom Blut der anderen beteiligten Spezies mit Ausnahme von Huhn und Karpfen unterscheidet, die Kleinheit seiner Erythrozyten ist, die nur ca. zwei (2) Drittel so groß

sind, wie die der anderen Spezies. Es ist nicht auszuschließen, daß deshalb bei Eintritt des Schafblutes in die Niere der Viskositätsanstieg so gering ist, daß er im Verein mit den anderen die Erholung begünstigenden Faktoren (Ende der Ischämiezeit, ausreichende Sauerstoffversorgung) zu einem initialen RBF-Anstieg führt. Nach Wegfallen dieser nur initial einen Unterschied hervorruufenden Faktoren gleicht sich im weiteren Verlauf der Perfusion das Perfusionsverhalten den anderen Versuchsgruppen an.

Die Versuche mit Hühner- und Karpfenblut zeigten den erwarteten sofortigen Abfall des RBF bei Eintritt des Hämoperfusates in die Nieren. Ob dies nur auf eine Kombination der bereits bei den Versuchen mit Meerschweinchenblut beschriebenen Faktoren oder auch darauf zurückzuführen ist, daß die allgemein bei Eintritt zellulärer Blutbestandteile erhöhte Viskosität, die bei den anderen Versuchen kompensiert werden kann, hier zu einer rapiden Abnahme des RBF führt, läßt sich nicht definitiv sagen. Bei Hühnern und Karpfen sind nämlich die Erythrozyten nicht nur ca. doppelt so groß wie die Erythrozyten von Säugetieren (Huhn: $11,2\mu$, Karpfen: 12μ) (2), sondern haben auch Zellkerne; die Fließeigenschaften des Blutes dieser Tiere sind nicht so bekannt wie die von z.B. Menschenblut, so daß zumindest zu diskutieren ist, daß die über die Kompensationsfähigkeit des Systems hinausgehende Viskositätserhöhung zu Beginn der Hauptperfusion zum raschen Sistieren der Organdurchblutung beiträgt.

4.5.2. Urinausscheidung

Bei den meisten isoliert perfundierten Nieren wird von anderen Autoren nur eine geringe oder keine Konzentrationsfähigkeit der Nieren gefunden (1, 88, 105); bei der isolierten Perfusion entwickelt sich in den Nieren möglicherweise eine starke Wasserdiurese, als deren Ursache das Fehlen von ADH in der isolierten Niere und eine relative Verminderung kolloidosmo-

tisch wirksamer Substanzen bei Anwendung von Hämodilution - wie bei dieser Arbeit - angesehen werden (86). Die Verdünnung des Perfusates kann zu einer Mehrdurchblutung des Nierenmarkes führen und die Nieren in ihrer Fähigkeit, freies Wasser zu reabsorbieren beeinflussen (86). Bei den Versuchen zu dieser Arbeit zeigten sich ähnliche Ergebnisse. In keinem Versuch konnte, soweit Urin in meßbaren Mengen produziert wurde, ein Anhalt für die Konzentrationsfähigkeit der Nieren gefunden werden. Die produzierte Urinmenge korreliert mit dem Perfusionsvolumen und nimmt ebenso wie der RBF im Verlauf der Versuche ab.

Da sich zwischen den Kontrollversuchen und den anderen Versuchen keine auffälligen Unterschiede ergeben, kann die Urinproduktion und die Konzentrationsfähigkeit der Nieren in den Versuchen nicht als Parameter für die Abstoßung der Organe gelten, weil zwischen den immunologisch und den nicht-immunologisch verursachten Veränderungen dieser Organfunktionen nicht deutlich unterschieden werden kann.

4.5.3. Nierengewicht

Eine Zunahme des Nierengewichtes wird bei isolierter Perfusion meist angegeben, wobei bereits kurze Zeit nach Perfusionsbeginn eine unterschiedlich starke Gewichtszunahme aufzutreten scheint: MARCEAU (69) fand bereits wenige Minuten nach Perfusionsbeginn Nierengewichte, die 25-35 % über den Ausgangsgewichten lagen. Andere Autoren fanden nach zweistündiger Perfusion von Nieren eine Gewichtszunahme von ca. 25 % (88). Die Gewichtszunahme der Nieren scheint durch eine Anzahl von Faktoren bedingt zu sein, die man in ihrer gemeinsamen Wirkung, nicht aber in den Einzelwirkungen betrachten muß: eine wichtige Rolle scheint die postischämische Nierenschwellung zu spielen, die über eine Rückkopplung ihren Effekt dahingehend verstärkt, daß sie durch die Freisetzung vasoaktiver Substanzen aus den ischämischen Zellen eine erhöhte Gefäßpermeabilität

hervorrufen, die zur Erhöhung des interstitiellen Druckes und dadurch wieder zu weitgehender Ischämie führen kann (25, 121).

Durch die isotone Hämodilution mit Ringerlösung kommt es zu einer Verringerung des kolloidosmotischen Druckes und in deren Folge zu einer Extravasation von Wasser, wodurch sich weiterhin Ödeme ausbilden, die die Nierendurchblutung im Sinne einer Verminderung beeinflussen (122). NIZET (88) berichtet weiter noch, daß aus heparinisiertem Blut zwei Faktoren freigesetzt werden können; eine dieser Substanzen sei bradykininähnlich, die andere ein "permeabilitätserhöhendes Prinzip"; diese Faktoren können ebenfalls die Ödembildung fördern.

Die Gewichtszunahme von Organen bei allogener und xenogener Perfusion wird als wichtiges Zeichen der beginnenden Abstoßungsreaktion gedeutet. Bei den Versuchen zur vorliegenden Arbeit konnte eine Korrelation zwischen der intraexperimentell auftretenden Gewichtszunahme der Organe und der Heftigkeit der Abstoßung nicht gefunden werden. Das beruht sicherlich darauf, daß die Ödembildung in unserem Versuchsmodell unspezifisch ist. Die Zunahme des Organgewichtes läßt sich deshalb in diesem Versuchsmodell nicht als Kriterium für die Abstoßung heranziehen.

4.6. Folgerungen aus den Ergebnissen zur HXAR

Im Verlauf der Untersuchungen konnte in den beteiligten Spezieskombinationen unter Verwendung von Rattennieren und Blut verschieden weit entfernt stammesverwandter Empfängerspezies die HXAR in ihrem typischen Verlauf reproduziert werden. Vergleichbare Ergebnisse waren bisher nur im System Ratte-Hund erhalten worden (1, 105), jedoch traten in den Untersuchungen zu dieser Arbeit noch eine Anzahl weiterer neuer Mechanismen auf, die zur Aufklärung des Ablaufs der HXAR beitragen.

Unter Verwendung der Rattennieren als "Spenderorgane" und von Blut von Katzen (Raubtiere) sowie Schaf und Schwein (Paar-

hufer), also von Tieren, die außerhalb der Ordnung der Nagetiere stehen, zeigte sich bald nach Eintritt der Hauptperfusion als typische Zeichen (1, 19, 57, 60, 81) für die HXAR ein rasch einsetzender rapider Abfall der renalen Perfusionsvolumina, der auf einen Anstieg des Strömungswiderstandes hinweist, wobei Urin nur in sehr geringen Mengen produziert wurde; ein Anhalt für echte Organfunktion konnte bei diesen Versuchen nicht gefunden werden. Als typische histologische Abstoßungshinweise für die HXAR fanden sich intravasale Thrombozytenaggregate sowie eine Granulozytenvermehrung (14, 21, 50); die im System Ratte-Hund aufgetretenen Endothelläsionen konnten nur vereinzelt nachgewiesen werden.

Serologisch konnte in diesen Speziesgruppierungen bei den Empfängertieren eine präexistente "across species"-Immunität nachgewiesen werden, die sich in den hohen Konzentrationen hämagglutinierender Antikörper gegen Rattenerythrozyten zeigte. In den Spezieskombinationen Ratte-Schaf und Ratte-Kaninchen fanden sich auch präformierte komplementbindende Antikörper.

Es wäre zu diskutieren, daß als Ursache für die besonders rasche Schädigung der Nieren in diesen Systemen nicht der unmittelbare Angriff zytotoxischer Antikörper, die Endothelläsionen hervorrufen können, angesehen werden kann (3, 87), sondern eher die Reaktion von humoralen Antikörpern - nicht-zytotoxischen oder anderen - mit xenogenen Gewebeantigenen, in deren Folge dann unspezifische empfängereigene Zellen in die Reaktion mit einbezogen werden würden (14, 62). Die hierdurch hervorgerufene Gewebeschädigung wird möglicherweise sekundär nach einer primären spezifischen Antigen-Antikörper-Reaktion unter Aktivierung von Komplement und Ausbildung einer Immunadhärenz hervorgerufen, in deren Folge dann empfängereigene Thrombozyten, Leukozyten und Makrophagen in die Reaktion mit einbezogen werden können (61); daraufhin würde sich ein aus Antigen, Antikörper, Komplement und unspezifischen Empfängerzellen (43) bestehender Komplex bilden, wobei sich die

unspezifischen Empfängerzellen in aggregiertem Zustand befinden und Mediatorsubstanzen freisetzen (80, 82), die zu rapider Schädigung des Spendergewebes durch lokale Ischämie und Permeabilitätserhöhung führen können.

Ein weiterer Anhaltspunkt dafür, daß zytotoxische Antikörper nicht ursächlich an der HXAR beteiligt sein müssen, ergibt sich daraus, daß sich die Heftigkeit der HXAR und die Konzentration komplementbindender Antikörper in den geprüften Spezieskombinationen nicht korrelieren lassen. Selbst mit Blut, in dem keine komplementbindenden Antikörper festgestellt wurden, erfolgte eine Abstoßung der Organe in Minuten. MITTAL (79) hat die Beobachtung gemacht, daß menschliches Komplement mit den Seren verschiedener Spezies unterschiedlich stark reagiert. Hiervon ausgehend wäre zu überlegen, ob nicht das für die KBR verwendete Meerschweinchenkomplement in den verschiedenen xenogenen Antigen-Antikörper-Reaktionen unterschiedlich wirksam ist (55), wodurch die Ergebnisse der KBR nicht unbedingt eine Aussage über die Rolle der durch sie nachgewiesenen Antikörper an der HXAR zulassen. Es gibt Hinweise dafür, daß die serologisch nachweisbaren Konzentrationen präformierter komplementbindender und hämagglutinierender Antikörper bei den Empfängerspezies nicht mit der Heftigkeit der HXAR übereinstimmen, sondern daß sie nur eine präexistente "across species"-Immunität anzeigen, ohne daß deshalb Rückschlüsse auf die Überlebenszeit von Transplantaten gezogen werden dürften (33, 109, 115). Durch die Komplexität der oben geschilderten Vorgänge - es wirken bei der HXAR primär humorale, spezifische Faktoren, unspezifische Zellen und vasoaktive Mediatorsubstanzen zusammen - läßt sich der genaue Anteil der verschiedenen Einzelteile des gesamten Reaktionsvorganges nur schwer festlegen; es scheint die Heftigkeit der Abstoßung also von solchen Faktoren wie verschieden starke Immunadhärenzausbildung (42) und Fragilität der unspezifischen, an der Reaktion beteiligten Empfängerzellen (15, 22), sowie vom unterschiedlichen Gehalt der Zellen an pharmakologisch wirksamen Mediatorsubstanzen abzuhängen (46).

Eine Transplantatverwerfung im Sinne einer HXAR fand sich aber nicht nur bei den Versuchen in interordinalen Spezieskombinationen, sondern auch intraordinal: nämlich bei den Untersuchungen innerhalb der Ordnung der Nagetiere, und zwar sowohl in der Kombination Ratte-Meerschweinchen als auch im System Ratte-Kaninchen (allerdings wird seit kurzem das Kaninchen in die eigene Ordnung der Hasenartigen - Lagomorpha - und nicht mehr zu den Nagetieren gezählt (38)). Auch hier zeigte sich eine rapide Abnahme der Organdurchblutung, die innerhalb weniger Minuten zum Sistieren kam, wobei histologisch intravasale Thrombozytenaggregate und eine Granulozytenvermehrung beobachtet werden konnten. Stärkere Endothelläsionen fanden wir in diesen Systemen nicht. Möglicherweise wurden die Organe deshalb so vehement abgestoßen, weil es zu einer primär humoralen Gewebeschädigung kommt, wie sie oben bereits beschrieben ist. Die äußerst rapide Abnahme der Nierendurchblutung haemoperfundierter Rattennieren muß aber nun nicht die Folge der Wirkung von für die HXAR verantwortlichen Antikörpern sein, sondern kann vielleicht durch sekundäre und tertiäre Mechanismen, wie z.B. eine ausgeprägte Thrombozytenfragilität, verursacht sein. Es wäre dann die schon früher nicht uneingeschränkt vertretene Ansicht zu revidieren, die sagt, daß die Abstoßung transplan- tierter Organe im intraordinalen System ohne präformierte Immunität, der bei der Abstoßung in allogenen Systemen gleicht (57, 83). Ähnliche Ergebnisse, die die bisherigen Vorstellungen von der Abstoßung in nahe verwandten Systemen nicht mehr uneingeschränkt stützen, wurden auch anderweitig gefunden: BEN-HUR (11) fand im System Ratte-Meerschweinchen eine hyperakute Abstoßungsreaktion nach der Transplantation von Haut, und im System Ratte-Kaninchen wurden von COLLEY (24) präfor- mierte Antikörper gefunden. Auch im System Katze-Hund konnte eine verzögert "hyperakute" Abstoßung von Katzennierentrans- plantaten in Anwesenheit präformierter Antikörper gefunden werden (19). Nach all diesen Ergebnissen wäre zu überlegen, ob die nach bisheriger Ansicht nur in entfernt stammesver- wandten Speziessystemen auftretende HXAR nicht auch bei intra- ordinalen Xenotransplantationen auftreten kann, und daß die

der akuten allogenen Abstoßungsreaktion ähnliche xenogene akute Transplantatabstoßung nur bei xenogener Transplantation von Organen zwischen Spezies einer Tierfamilie beobachtet wird. Es bestehen Anhaltspunkte dafür, daß in den nahe verwandten xenogenen Systemen (z.B. Ratte-Maus, Ratte-Kaninchen) die Heftigkeit der Abstoßung von spezieseseigentümlichen Eigenschaften der Thrombozyten abhängig ist: möglicherweise kommt es sofort nach Kontakt des xenogenen Gewebes mit dem Empfängerblut zu einer Komplementaktivierung durch präexistente, nicht-zytotoxische Antikörper.

HENSON (41) fand heraus, daß sich einige Tierarten hinsichtlich einiger Eigenschaften ihrer Thrombozyten gleich bzw. unterschiedlich verhalten; man kann zwischen Thrombozyten unterscheiden, die durch nur bei ihnen vorhandene Komplementrezeptoren an C_3 adhären werden können, und anderen Thrombozyten, die keine Komplementrezeptoren haben und deshalb mit Komplement nicht direkt reagieren können. Zu den Spezies, die die ersterwähnte Art von Thrombozyten haben, gehören unter anderem Kaninchen, Meerschweinchen, Katze und Hund. Es scheint, daß bei diesen Spezies aktiviertes Komplement die Rezeptoren an den Thrombozyten besetzt (41, 45), wodurch ein noch nicht ganz aufgeklärter Mechanismus in Gang gesetzt wird, der über eine Enzymaktivierung (64) unter Verbrauch von zyklischem AMP zur Liberierung von pharmakologisch aktiven Substanzen führt (42, 82), zu denen z.B. Histamin und Serotonin gehören, und die die Thrombozytenaggregation fördern (80, 101, 114). Anscheinend wird diese Reaktion von Komplement mit den Thrombozyten noch durch die Anwesenheit von Granulozyten gesteigert. Weiterhin diskutiert HENSON (41) eine chemotaktische Aktivität von aktiviertem Komplement auf Granulozyten. Hierbei soll durch Komplement in den Granulozyten eine Enzymaktivierung ausgeführt werden, in deren Folge die Zelle amöboid in die Richtung der stärksten Konzentration chemotaktisch wirksamer Substanzen wandert und an der Basalmembran, nämlich dort wo Komplement am stärksten konzentriert zu sein scheint, an dieses adhären wird und Granulozytenaggregate bildet. Diese Reaktion läuft

offensichtlich ohne Schädigung der Granulozyten an deren Oberfläche ab.

Träger der anderen Art von Thrombozyten, nämlich von Thrombozyten ohne Komplementrezeptoren scheint der Mensch zu sein. Anstelle der Komplementrezeptoren haben seine Thrombozyten offensichtlich die Fähigkeit, bevorzugt mit IgG zu reagieren, wobei auch hier eine Schädigung der Zellen induziert werden kann. Allerdings vermutet HENSON (41), daß die Komplementaktivierung bei dieser Art von Thrombozyten einen protektiven Effekt gegen die Wirkung von Komplement auf die Zelle selbst hat.

Würde man diese Schlüsse auf unsere Ergebnisse bei den Versuchen, in denen Rattennieren mit Menschenblut perfundiert worden sind, übertragen, so könnte eine Erklärung dafür gefunden werden, daß bei diesen Untersuchungen im Beobachtungszeitraum von zwei Stunden keine Schädigung der Organe, die auf eine Immunreaktion hinwies, erkannt werden konnte; trotzdem waren in diesem System hämagglutinierende Antikörper und damit eine vorbestehende "across species"-Immunität festgestellt worden. Während des Versuches reagierten die präformierten Hämagglutinine insofern mit der Niere, als sie absorbiert wurden. Ähnliche Ergebnisse waren bei der Perfusion von Schweineherzen (74) und von Schafnieren (81) mit Menschenblut gefunden worden,

Das Verhalten der Rattennieren bei der Perfusion mit Menschenblut wäre nun folgendermaßen zu erklären: wegen des Fehlens von Komplementrezeptoren an den menschlichen Thrombozyten kann sich Komplement, das durch die Antigen-Antikörperreaktion aktiviert wurde, nicht direkt an die Thrombozyten anlagern; durch dieses Abbremsen der Immunadhärenz kann, weil die sekundären und tertiären Faktoren nicht in Gang gesetzt werden, die HXAR nicht so schnell anlaufen. Es kommt deshalb nicht zur Abstoßung der Organe im Beobachtungszeitraum.

4.7. Überlegungen zum Ablauf der HXAR

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der vorliegenden Studie wäre der Ablauf der HXAR wie folgt vorstellbar (siehe auch Abb. 6): zur Initiierung der HXAR scheint die Anwesenheit von Komplement notwendig zu sein. Einerseits kann Komplement in Abwesenheit von präformierten Antikörpern unspezifisch aktiviert werden, wie die Versuche von PRATSCHKE (94) zeigen, andererseits können präformierte, gegen das Spendergewebe gerichtete Antikörper, die nicht unbedingt zytotoxisch sein müssen (62), mit den Antigenen unter Aktivierung von Komplement reagieren. Der Ablauf dieses Schrittes scheint nicht nur, wie oft angenommen (10, 93, 96), von der genetischen Parität bzw. Disparität der beteiligten Spezies abzuhängen, sondern von mehreren Faktoren. HENSON (41) führt die unterschiedliche Reaktion von Thrombozyten auf aktiviertes Komplement an, LAGRUE (55) andererseits stellt eine unterschiedliche Reagibilität von Komplement fest, die von der Herkunft des Komplements abhängig sei.

In der Folge der primären, von vielen Parametern beeinflussten Reaktion kann nun trotz funktionierender Gerinnungshemmung (15), ohne daß es zu einer zellulären Schädigung kommt, Komplement mit Zellen reagieren, wobei in erster Linie Thrombozyten (13, 33, 42, 50, 87) aggregiert werden und hierdurch wieder einige Folgereaktionen entstehen: aus den aggregierten Thrombozyten werden pharmakologisch aktive Substanzen freigesetzt (80, 82), die den Prozeß der Thrombozytenaggregation weiter fördern (40, 114). GILES (33) erwähnt, daß bereits zwei bis drei Minuten nach Beginn der HXAR 95 % der arteriell gezählten Thrombozyten in der Niere zurückgehalten werden können. Durch die aus den Thrombozytenaggregaten freigesetzten Substanzen (Serotonin, Histamin und ADP) kommt es zu einer weiteren Selbstverstärkung des thrombozytenaggregierenden Effektes. Auch an diesem Schritt der HXAR können nicht-immunologische Faktoren beteiligt sein. So hat YAMAZAKI (132) bei einer Senkung des pH unter einen Wert von 6,8 eine Aggregation

von Thrombozyten beobachtet. In der Folge von Thrombozytenaggregationen kann es im betroffenen Gebiet durchaus zu einer Senkung des pH und damit zu einer Reaktion im Sinne der oben erwähnten Selbstverstärkung kommen; es ist auch nicht auszuschließen, daß im Verlauf der Abstoßungsreaktion saure Metabolite freigesetzt werden (87), die den Effekt weiter unterstützen.

Auch auf diese Reize hin verhalten sich die Thrombozyten verschiedener Spezies unterschiedlich: BORN (15) fand bei Untersuchungen, daß bei Zugabe von ADP Schweinethrombozyten schneller und heftiger aggregieren als menschliche Thrombozyten, die nach HUMPHREY (46) auch weniger oder sogar kein Histamin enthalten.

Zum weiteren sind an der HXAR polymorphkernige Leukozyten beteiligt (1, 54, 128, 130), die bereits kurze Zeit nach Beginn der Reaktion in den betroffenen Organen nachgewiesen werden können. Sie lagern sich vorzugsweise dort an, wo Komplement vorhanden ist und fördern die Freisetzung vasoaktiver Amine aus den Thrombozyten (43).

Neben der Thrombenbildung in der Strombahn tritt noch ein weiteres Phänomen in den Vordergrund: die vasoaktiven Substanzen bewirken möglicherweise nicht nur eine allgemeine Erhöhung des Vasomotorentonus (124), sondern haben eine gegenüber anderen Organen verstärkte Wirkung bei der Niere auch deshalb, weil diese reich an Sphinctern ist (112). CALNE (16) erwähnt, daß die HXAR aber auch von primär nicht-immunologischen Faktoren beeinflusst werde, wobei er besonders auf die Möglichkeit einer biologischen Inkompatibilität hinweist. Auch SCHILLING (105) schließt die Möglichkeit einer auf nicht-immunologische Weise induzierten HXAR nicht aus.

Im ganzen gesehen zeigt sich die HXAR als ein überaus komplexer Vorgang, in dem Komplement, Antikörper, Thrombozyten und polymorphkernige Leukozyten miteinander in Beziehung

treten und die Abstoßung eines transplantierten Organes herbeiführen können. Neben den spezifischen Faktoren hängt aber die Heftigkeit der Abstoßung auch von vielen unspezifischen Faktoren ab. In dem nachstehenden Schema wurde versucht, das Zusammenspiel all der genannten Faktoren übersichtlich darzustellen.

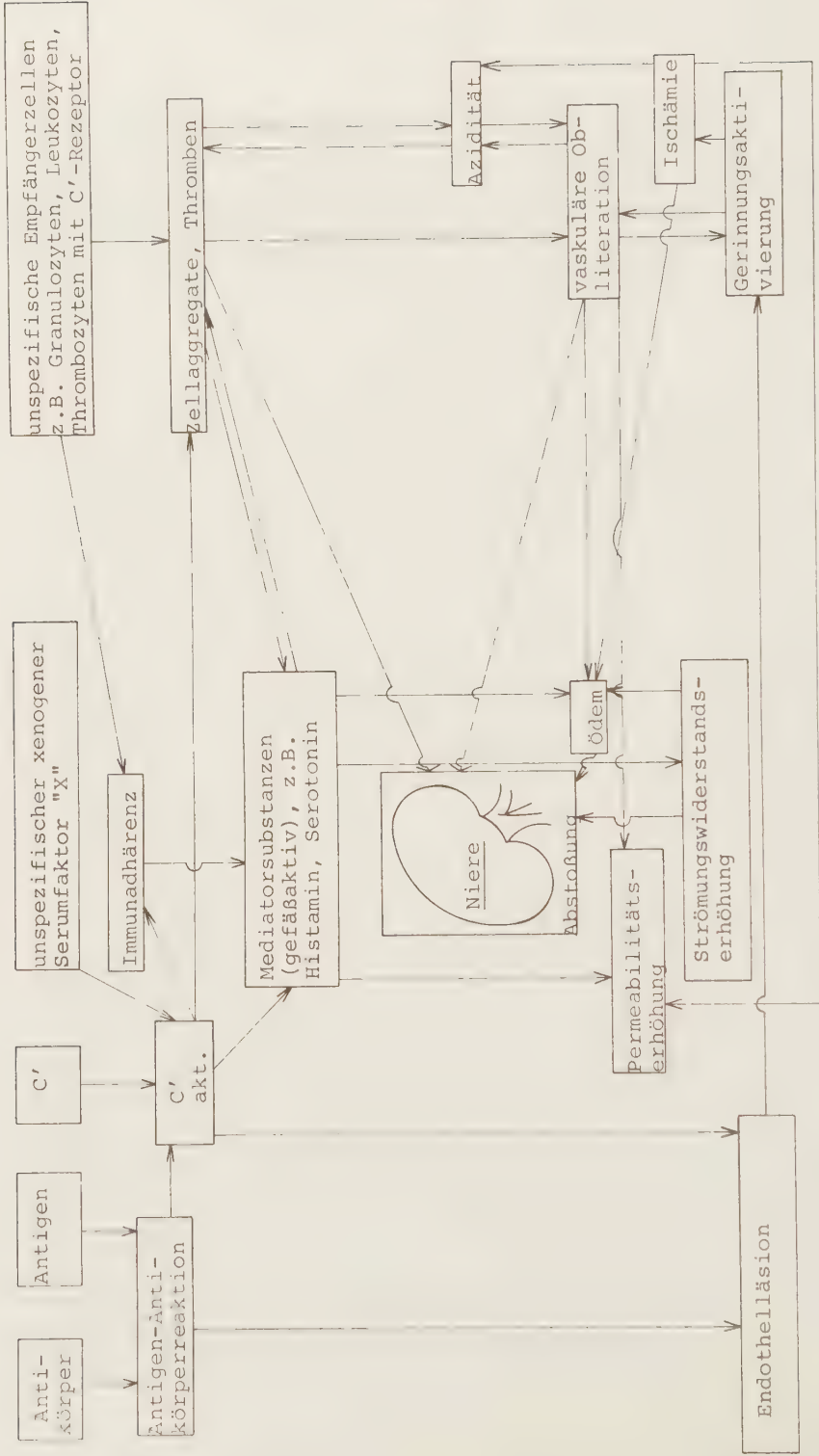


Abb. 6: Schematische Darstellung der Abstoßungsmechanismen bei der hyperakuten xenogenen Abstoßungsreaktion unter Verwertung eigener Ergebnisse und spezieller Literatur

5. ZUSAMMENFASSUNG

Unter Verwendung eines Modells zur xenogenen Hämoperfusion isolierter Rattennieren wurden diese mit Blut verschiedener Empfängerspezies perfundiert, die zur Ratte unterschiedlich nahe bzw. entfernt verwandt sind (Meerschweinchen, Kaninchen, Katze, Schaf, Schwein, Mensch, Huhn, Karpfen). Es wurden histologische und serologische Untersuchungen durchgeführt (Hämagglutinationstest, Komplementbindungsreaktion).

Als Kriterium für die Abstoßung der Nieren wurden die Perfusionsvolumina und die Dauer der funktionellen Perfusion betrachtet; die Normalwerte waren anhand von Kontrollversuchen mit Rattenblut erhalten worden.

Es zeigte sich, daß die Heftigkeit der HXAR nicht eindeutig vom Verwandtschaftsgrad der Tiere untereinander abhängig ist und daß die präexistente "across species"-Immunität nicht sicher mit der Rapidität der Abstoßung zu korrelieren ist. So wurden die Nieren bei der Perfusion mit Blut von Meerschweinchen, Kaninchen und Katzen nach sehr kurzer Zeit (5-10 Minuten), die Nieren in den Systemen Ratte-Schaf und Ratte-Schwein hyperakut verzögert abgestoßen. Die Nieren, die mit menschlichem Blut perfundiert worden sind, zeigten im zweistündigen Beobachtungszeitraum keine Veränderung im Sinne einer Abstoßung. Die Perfusion mit Hühner- und Karpfenblut führte innerhalb kürzester Zeit zur Abstoßung der Nieren.

Es ergaben sich Hinweise dafür, daß die Nieren in den Systemen Ratte-Schaf bzw. Ratte-Schwein und Ratte-Katze nicht unbedingt durch zytotoxische Antikörper, sondern möglicherweise durch eine primäre Reaktion von humoralen Antikörpern mit xenogenen Antigenen abgestoßen werden, die zu einer sekundären und tertiären Reaktion führen kann.

Die primäre Reaktion läuft anscheinend durch unterschiedliches Verhalten der an diesem Schritt beteiligten Substanzen ab (z.B. Komplementaktivität, Immunadhärenz, Fragilitätsunterschiede der

Zellen). Hierdurch ergibt sich auch eine Erklärung für die rapide Abstoßung der Nieren in den nahe verwandten Systemen (Ratte-Meerschweinchen, Ratte-Kaninchen) und für ein Überleben der mit Menschenblut perfundierten Nieren.

Die HXAR läuft über einen komplexen Mechanismus ab, bei dem durch immunologische, möglicherweise aber auch nicht-immunologische spezifische Faktoren ein erster Schritt initiiert wird, der in der Folge je nach Verhalten der an ihm beteiligten Faktoren zu einer Auslösung weiterer auch unspezifischer Folgereaktionen führt. In die Reaktion mit einbezogen ist Komplement; andere Reaktionsteilnehmer wie Thrombozytenantikörper und Leukozyten beteiligen sich in unterschiedlichem Maße an der Reaktion.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Aldenhof, J. Inaugural-Dissertation
München 1974
- 2 Altmann, P.L. und
D.S. Dittmer Biology Data Book
Washington 1964
- 3 Andersen, O.S.,
R.G. Tissot, C. Cohen
und O. Jonasson Platelet Survival Test
Transpl. 15:105
1974
- 4 Balner, H. Choice of Animal Species for
Modern Transplantation Research
Transpl. Proc. 6:19
1974
- 5 Bell, P.R.F., R.O. Quin Donor Pretreatment and Organ
und K.C. Calman Preservation
Transpl. Proc. 6:245
1974
- 6 Belzer, F.O., B.S. Ashby, Etiology of Rising Perfusion
J.S. Huang und Pressure in Isolated Organ
J.E. Dunphy Perfusion
Ann. Surg. 168:382
1968
- 7 Belzer, F.O., Is HL-A Typing of Clinical
J.J. Fortmann, Significance in Cadaver Renal
O. Salvatierra, Transplantation?
H.A. Perkins, S.L. Kountz Lancet 1:774
K.C. Cochrum und
R. Payne 1974
- 8 Belzer, F.O., H.Y. Park Factors Influencing Renal Blood
und R.M. Vetto Flow during Isolated Perfusion
Surg. Forum 15:222
1964
- 9 Belzer, F.O., und The Organization of an Effective
O. Salvatierra jr. Cadaver Renal Transplantation
Program
Transpl. Proc. 6:93
1974

- 10 Ben-Hur, N.,
A.C. Solowey und
F.T. Rapaport The Xenograft Rejection
Phenomenon
I. Response of the Mouse to
Rabbit, Guinea Pig and Rat
Skin Xenografts
Israel J. Med. Sci. 5:1
1969
- 11 Ben-Hur, N.,
A.C. Solowey und
F.T. Rapaport The Xenograft Rejection
Phenomenon
II. Response of the Guinea Pig
to Mouse, Rat and Rabbit Xeno-
grafts
Israel J. Med. Sci. 5:322
1969
- 12 Berkowitz, H.D.,
L.D. Miller und
H.D. Itskovitz Renal Function and the Renin-
Angiotensin System in the
Isolated Perfused Kidney
Am. J. Path. 213:928
1967
- 13 Bettex-Galland, M.,
E.F. Lüscher, G. Simon
und P. Vassalli Induction of Viscous
Metamorphosis in Human Blood
Platelets by Means Other than
by Thrombin
Nature 200:1109
1963
- 14 Bohle, A., H.H. Edel
und H. Pichlmaier Über die Beziehungen von Struk-
tur und Funktion bei der akuten,
perakuten und chronischen Ab-
stoßung von Nierentransplan-
taten
Organtransplantation - Immuno-
logie und Klinik
Schattauer, 1969
Stuttgart-New York
- 15 Born, G.V.R. und
M.J. Cross Effects of Inorganic Ions and
of Plasma Proteins on the Ag-
gregation of Blood Platelets
by Adenosine Diphosphate
J. Physiol. 170:397
1964
- 16 Calne, R.Y. Organ Transplantation between
Widely Disparate Spezies
Transpl. Proc. 2:550
1970

- 17 Cappelletti, R.R. und R.T. Domingo Studies of Plasma Hemoglobin Formation on Three Pumping Systems Used in Extracorporeal Circulation
Ann. Surg. 156:50
1962

- 18 Carrel, A. Doppelte Nephrectomie und Reimplantation einer Niere
Langenb. Arch. klin. Chir. 88:379
1909

- 19 Chaussy, C., C. Hammer, F. Eisenberger, J. v. Scheel, W. Land, K. Pielsticker und W. Brendel Some Aspects of the Rejection of Xenogeneic Kidney Transplants in Different Donor Recipient Combinations
Europ. Surg. Res. 4:362
1972

- 20 Cho, S.I., R.P. DerHagopian, R.S. Krane und D.C. Nabseth Regional Organ Preservation Program in the New England Area
Surg. 75:528
1974

- 21 Clark, D.S., J.E. Foker, H. Gewurz, R.A. Good und R.L. Varco Effector Mechanisms in Renal Graft Rejection
Surg. 62:770
1967

- 22 Clark, D.S., J.E. Foker, R. Pickering, A.R. Good und R.L. Varco Evidence for Two Platelet Populations in Xenogeneic Graft Rejection
Surg. For. 17:264
1966

- 23 Cohen, B.E. und M.J. Folkman Cell Death and the Measurement of Oxygen in the Isolated Perfused Organism
Organ Perfusion and Preservation 1968, New York

- 24 Colley, D.G. und B.H. Waksman Cytotoxic Effect of Normal Rabbit Serum on Rat Lymphoid Cells
Transpl. 9:395
1970

- 25 Couch, N.P.,
G.F. Cassie und
J.E. Murray
Survival of the Excised Dog
Kidney Perfused in a Pump-
Oxygenator System
Surg. 44:666
1958
- 26 Cuypers, Y., A. Nizet
und A. Baerten
Technique pour la perfusion de
reins isolés de chien avec du
sang héparinisé
Arch. Int. Physiol. Biochim.
72:245
1964
- 27 Dormont, J.
Les problèmes moraux de la
transplantation d'organes
Bull. Acad. Nat. Med. 154:623
1970
- 28 Douglas, R.A.
The Costs of Kidney Transplan-
tation and Hemodialysis
Transpl. Proc. 5:1043
1973
- 29 Edel, H.H.
Nierentransplantation
Internist 3:92
1971
- 30 Eigler, F.W.,
F. Beersick und
J. Medrano
Nierentransplantation: Organge-
winnung und Konservierung
Deutsch. Ärztebl. :3541
1974
- 31 Farrell, R.M.,
W.T. Stubenbord,
R.R. Riggio und
E.C. Muecke
Living Renal Donor Nephrectomie:
Evaluation of 135 Cases
J. Urol. 110:639
1973
- 32 Fraley, E.E. und
R.A. Malt
Intracellular Defect Produced
by Renal Ischemia
Surg. 62:221
1967

- 33 Giles, G.R.,
 H.J. Boehmig, J. Lilly,
 H. Amemiya, H. Tagaki,
 A.J. Coburg,
 W.E. Hathaway,
 C.B. Wilson, F.J. Dixon
 und Th.E. Starzl Mechanism and Modification of
 Rejection of Heterografts bet-
 ween Divergent Spezies
 Transpl. Proc. 2:522
 1970
- 34 Girndt, J. und Durchblutung des Nierenmarkes,
 B. Ochwaldt Gesamtnierendurchblutung und
 cortico-medulläre Gradienten
 beim experimentellen renalen
 Hochdruck der Ratte
 Pflügers Arch. 313:30
 1969
- 35 Goodman, M., G.W. Moore Primate Phylogeny from the
 und W.F. Arris Perspective of Molecular
 Systematics
 Transpl. Proc. 6:217
 1974
- 36 Grundmann, R. und Nierenkonservierung durch
 H. Pichlmaier maschinelle Dauerperfusion
 Chirurg 44:413
 1973
- 37 Grundmann, R., F. Berr, Vergleichende Untersuchungen
 H. Pitschi, an pulsierend und nicht-pul-
 R. Kirchhoff und sierend perfundierten Hunde-
 H. Pichlmaier nieren
 Dt. med. Wochenschr. 98:2095
 1973
- 38 Grzimek, B. Grzimeks Tierleben
 Lindler, 1968, Zürich
- 39 Hamburger, J. Le rejet des greffes
 Recherche 4:671
 1973
- 40 Hansson, L.O. Platelet Aggregation Induced
 by Hypothermia or Tissue Ex-
 tracts as a Cause of Renal
 Vascular Obstruction
 Acta Chir. Scand. 129:16
 1965

- 41 Henson, P.M. Complement-Dependent Platelet and Polymorphonuclear Reactions Transpl. Proc. 6:27
1974
- 42 Henson, P.M. Mechanisms of Release of Constituents from Rabbit Platelets by Antigen-Antibody Complexes and Complement. I. Lytic and Nonlytic Reactions J. Immunol. 105:476
1970
- 43 Henson, P.M. Mechanisms of Release of Constituents from Rabbit Platelets by Antigen-Antibody Complexes and Complement. II. Interaction of Platelets with Neutrophils J. Immunol. 105:490
1970
- 44 Herbich, H. Rechtliche Fragen zur Organtransplantation Wien. klin. Wochenschr. 42:84
1972
- 45 Horowitz, H.I. und M.M. Fujimoto Association of Factors XI and XII with Blood Platelets Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 119:487
1965
- 46 Humphrey, J.H. und R. Jaques The Histamine and Serotonin Content of the Platelets and Polymorphonuclear Leukocytes of Various Species J. Physiol. 124:305
1954
- 47 Iichima, K. und R.A. Salerno Factors Influencing Hemolysis in Model Perfusion Systems Ann. Surg. 161:148
1965
- 48 Joysey, V.C., J.H. Roger, Kidney Graft Survival and D.B. Evans und Matching for HL-A and ABO B.M. Herbertson Antigens Nature 246:163
1973

- 49 Kabat, E. und
Ph.D. Meyer Experimental Immunochemistry
Thomas, 1967
Springfield (Ill.)
- 50 Kissmeyer-Nielsen, F.,
S. Olsen, Hyperacute Rejection of Kidney
V.P. Petersen und Allografts Associated with Pre-
O. Fjeldborg existing Humoral Antibodies
against Donor Cells
Lancet :662
1966
- 51 Kountz, S.L. Clinical Renal Transplantation
Transpl. Proc. 6:99
1974
- 52 Krebs, H.A. Metabolic Requirements of
Isolated Organs
Transpl. Proc. 6:237
1974
- 53 Kuehnelt, W. Handbuch der Biologie
Akad. Verlagsgesellschaft
Athenaion
1962, Konstanz
- 54 Kuwahara, O., Y. Kondo, Organ Specificity in Hyperacute
T. Kuramochi, Rejection of Canine Heart and
J.B. Grogan, Kidney Allografts
J.V. Cockrell und Ann. Surg. 180:72
J.D. Hardy 1974
- 55 Lagrue, G. und Le complément sérique.
S.A. Sobel Propriétés biochimiques et modes
d'activation
Nouv. Presse méd. 2:2265
1973
- 56 Land, W. Wege der Immunsuppression
Wiederbel. u. Organersatz 4:49
1967
- 57 Land, W. Möglichkeiten und Grenzen der
xenogenen Organtransplantation
Chirurg 42:172
1971

- 58 Land, W., A. Schilling, In Vitro Studies of the
J. Aldenhoff, Mechanism of Hyperacute
R. Lamerz, Xenograft Rejection
K. Pielsticker, Transpl. Proc. 3:888
N. Mendler und 1971
W. Brendel
- 59 Land, W. Experimentelle Xenotransplan-
tation in entfernt stammesver-
wandten Speziessystemen.
1. In vitro-Xenohämoperfusion
isolierter Nieren als Modell
zur Untersuchung von Abstoßungs-
mechanismen xenogener Organtrans-
plantate
Klin. Wochenschr. 49:164
1971
- 60 Land, W., C.Hammer, Experimentelle Xenotransplan-
tation in entfernt stammesver-
wandten Speziessystemen - Beein-
flussung der HXAR durch Vorbe-
handlung von Hunden (Empfänger)
mit löslichen Lebergewebeanti-
genen von Schwein (Spender)
Res. Exp. Med. 158:1
1972
- 61 Land, W. und Zelluläre und humorale Immun-
W. Brendel antwort bei der Organtransplan-
tation
Schattauer, 1973, Stuttgart
- 62 Land, W., J. Correll, Renale In vitro-Xenohämoper-
K. Pielsticker und fusion in verschiedenen Spezies-
W. Brendel kombinationen
Res. Exp. Med. 159:276
1973
- 63 Lauenstein, K., Über die Wirkung von Heparin,
H.G. Siedentopf und Heparinoiden und Carageenin auf
H. Fischer die Komponenten des Meerschwein-
chen-Komplements in vitro
Z. Naturforsch. 206:575
1965
- 64 Lichtenstein, L.M. The Immediate Allergic Response;
In Vitro Separation of Antigen
Activation, Delay and Histamine
Release
J.Immunol. 107:1122 1971

- 65 Linder, E., Y. Sakai und B.P. Paton Electrolyte Changes during Dilution Perfusion Arch. Surg. 88:175 1964
- 66 Linn, B.S., J.A. Jensen, V. Pardo, D. Davis und L. Franklin Relationship between Structural and Functional Changes in Re-jecting Renal Xenograft Transpl. Proc. 3:527 1971
- 67 Lowenhaupt, R.W., P. Nathan und M.G. Menefee Correlation of Platelet Aggre-gation in Canine Renal Allotrans-plants with Serum Cytotoxic Anti-body Following Treatment with Azathioprine Transpl. Proc. 3:453 1971
- 68 Mandelbaum, I. und W.H. Burns Pulsatile and Nonpulsatile Blood Flow JAMA 191:657 1965
- 69 Marceau, J.P., G.A. Hallenbeck, P.E. Zollman, H.C. Butler und R.G. Shorter A Comparison of Autoplastic, Allogeneic and Xenogeneic Per-fusion of Isolated Kidneys J. Surg. Res. 5:492 1965
- 70 Marx, R., H. Bayerle und I. Skibbe Über ein Komplement und Prothrombin mit besonderer Be-rücksichtigung der Antithrom-botika 3,3'-methylen-di-4-oxycumarin und Heparin Arch. exp. Path. u. Pharm. 206:334 1948
- 71 Marx, T.I., W.E. Snyder, A.D. St.John und C.E. Moeller Diffusion of Oxygen into a Film of Blood J. Appl. Physiol. 15:1123 1960
- 71a Marx, G.H. Inaugural-Dissertation München 1969

- 72 Medawar, P.B. Views on Transplantation
Brit. Med. J. 1:373
1968
- 73 Mendler, N., W. Brendel und E. Weishaar Eine Herz-Lungen-Maschine für Ratten als experimentelles Modell der extracorporalen Zirkulation
Thoraxchirurgie 17:534
1969
- 74 Mendler, N., J. Correll, W. Land, E. Gams, A. Wolff, K. Pielsticker, W. Schraut und F. Sebening In-vitro Hämoperfusion xeno-gener Organe in verschiedenen Spezieskombinationen
Chir. For., Langenbecks Arch. Chir.,
Suppl. 87
1972
- 75 Merkel, F.K., M. Bier, C.D. Beavers, W.G. Merriman, C. Wilson und T.E. Starzl Transpl. Proc. 3:534
1971
- 76 Messmer, K. und M. Schmidt-Mende Die Kältevasokonstriktion der Nierengefäße
Z. ges. exp. Med. 139:468
1965
- 77 Messmer, K. und L. Rosenthal Isolierte Perfusion der Hundeni-
niere in situ vor und während Mannitdiurese
Z. ges. exp. Med. 141:281
1966
- 78 McMillan, R. Heparin in Delayed Transplant Function
Lancet, 2:1178
1968
- 79 Mittal, K.K., S. Ferrone, M.R. Mickey, M.A. Pellegrino, R.A. Reisfeld und P.I. Terasaki Serological Characterization of Natural Antihuman Lymphocytotoxic Antibody in Mammalian Sera
Transpl. 16:287
1973

- 79a Moove, F.D. Metabolic Response to Injury
Manual of Preoperative and
Postoperative Care
Saunders, 1967
- 80 Movat, H.Z., Platelet Aggregation and Re-
J.F. Mustard und lease of ADP, Serotonine and
N.S. Taichmann Histamine Associated of
Phagocytosis of Antigen-
Antibody-Complexes
Proc. Soc. Exp. Biol. Med.
120:232
1965
- 81 Mozes, M.F., H. Gewurz, Xenograft Rejection by Dog and
A. Gunnarson, Man: Isolated Kidney Perfusion
A.W. Moberg, with Blood and Plasma
N.G. Westberg, T. Jetzer Transpl. Proc. 3:531
und J.S. Najarian 1971
- 82 Mustard, J.F., Release of Permeability Factors
H.Z. Movat, from the Blood Platelet
D.R.L. MacMoline und Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 119:
A. Sényi 988
1965
- 83 Nachman, R.L., Increased Vascular Permeability
B. Weksler und B. Ferris Produced by Human Platelet Gra-
nule Cationic Extract
J. Clin. Invest. 49:274
1970
- 84 Najarian, J.S. und Mechanisms of Kidney Allograft
J.E. Foker Rejection
Transpl. Proc. 1:184
1969
- 85 Nakayama, K., High Amplitude Pulsatile Pump
T. Tamiya, in Extracorporeal Circulation
K. Yamamoto, T. Izumi, with Particular Reference to
S. Akimoto, S. Hashizume, Hemodynamics
T. Iimori, M. Odaka Surg. 54:798
und C. Yazawa 1963
- 86 Nashat, F.S., The Effect of Acute Changes in
F.R. Scholefield, Haematocrit in the Anaesthetized
J.W. Tappin und Dog on the Volume and Character
C.S. Wilcox of the Urine
J. Physiol. 205:305
1969

- 87 Nathan, P.,
E.C. Foulkes,
L.J. Wilchins und
B.F. Miller Metabolism of the Transplanted
Dog Kidney
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 111:
207
1962
- 88 Nizet, A.,
Y. Cuyppers, P. Deetjen
und K. Kramer Funtional Capacity of the Iso-
lated Perfused Dog Kidney
Pflügers Arch. 296:179
1967
- 89 Owens, J., J.E. Adams
und H.W. Scott jr. Embolic Fat as a Measure of
Adequacy of Various Oxygenators
J. Appl. Physiol. 15:999
1960
- 90 Paquet, K.J.,
K. Dietmann,
B. Kreutzberg, M. Dohmen und A. Bernhard Experimenteller Beitrag zur
Frage der kontinuierlichen und
pulsatorischen Perfusion
Langenbecks Arch. klin. Chir.
304:735
1963
- 91 Paquet, K.J. Hemodynamic Studies on Normo-
thermic Perfusion of the Iso-
lated Pig Kidney with Pulsatile
and Non Pulsatile Flow
J. Cardiovasc. Surg. 10:45
1969
- 92 Perper, R.J. und
J.S. Najarian Experimental Renal Hetero-
transplantation:
I. In Widely Divergent Species
Transpl. 4:377
1966
- 93 Perper, R.J. und
J.S. Najarian Experimental Renal Hetero-
transplantation:
II. Closely Related Species
Transpl. 4:700
1966
- 94 Pratschke, E., W. Land,
A. Schilling,
K. Pielsticker und
W. Brendel Weitere in vitro-Studien zum
Mechanismus der hyperakuten-
xenogenen Abstoßungsreaktion
(HXAR)
Vortrag auf dem Kongreß der
Deutsch. Gesellscht. f.
Chirurgie
München 1975

- 95 Ratnoff, O.D. und Brit. J. Exp. Path. 45:328
A.A. Miles 1964
- 96 Reemtsma, K., Renal Heterotransplantation
B.H. McCracken, in Man
J.U. Schlegel, Ann. Surg. 160:384
M.A. Pearl, C.W. Pearl, 1964
C.W. DeWitt, P.E. Smith,
R.L. Hewitt,
R.L. Flinner und
O. Creech jr.
- 97 Reemtsma, K. Verbalization "Heterograft
versus Xenograft"
N. Engl. J. Med. 272:380
1965
- 98 Reemtsma, K. Heterotransplantation
Transpl. Proc. 1:251
1969
- 99 Retik, A.B., Cortical Ischemia in Renal
N.K. Hollenberg, Allograft Rejection
S.M. Rosen, Surg. Gy. Obstet. 124:989
J.P. Merrill und 1967
J.E. Murray
- 100 Rosenberg, J.C., Mechanisms of Immunological
E. Hawkins und Injury during Antibody-
F. Rector Mediated Hyperacute Rejection
of Renal Heterografts
Transpl. 11:151
1971
- 101 Rosenberg, J.C., Relationship of Platelets
R.J. Broersma, Blood Coagulation, and
G. Bullemer, Fibrinolysis to Hyperacute
E.F. Mammen, Rejection of Renal Xenografts
R. Lenaghan und Transpl. 8:152
B.F. Rosenberg 1969
- 102 Rowley, D.A., F.W. Fitzh, Specific Suppression of
F.P. Stuart, H. Köhler Immune Responses
und H. Cosenza Science 181:1133
1973

- 103 Santiago-Delpin, E.A., Medico-Legal Management of the
R.L. Simmons, Juvenile Kidney Donor
R.G. Simmons, Transpl. Proc. 6:441
R.J. Tierney, 1974
D. Bernstein,
C.M. Kjellstrand,
T.J. Buselmeier und
J.S. Najarian
- 104 Sarajas, H.S.S., Release of Adenosine Tripho-
R. Kristoffersen und sphate and Serotonin from
H. Frick Injured Cellular Blood Ele-
ments in Extracorporal
Circuits
Nature 184:1127
1969
- 105 Schilling, A. Inaugural-Dissertation
München 1972
- 106 Schmidt-Mende, M., Die Vasokonstriktion der Nie-
W. Brendel und rengefäße in Hypothermie
K. Messmer Pflügers Arch. ges. Physiol.
278:100
1963
- 107 Schreiner, G.E. Ethical and Socio-Economic
Considerations: Ethics of Renal
Transplantation
Transpl. Proc. 5:1035
1973
- 108 Semb, G., J. Krog Acta chir. scand.,
und J. Kjell Suppl. 253:196
1960
- 109 Shons, A.R., M.F. Mozes, Sheep to Man Renal Xenograft
E.E. Santiago, ESR 4:
E.E. Etherdege, 1972
Th.J. Buselmeier und
J.S. Najarian
- 110 Shons, A.R. und Modification of Xenograft Re-
J.S. Najarian jection by Aspirin, Dextran
and Cinansenin: The Importance
of Platelets in Hyperacute
Rejection
Transpl. Proc. 6:435
1974

- 111 Slapak, M.,
M. Greenbaum,
W. Bardawil, C. Saravis, J. Joison und
W.V. McDermoft Effect of Heparin, Arvin, Liver
Perfusion, and Heterologous
Antiplaetet Serum on Rejection
of Pig Kidney by Dog
Transpl. Proc. 3:558
1971
- 112 Smith, J.P. Anatomical Features of the
Human Renal Glomerular Efferent
Vessel
J. Anat. Lond. 90:290
1956
- 113 Snyder, G.B,
E. Ballesteros,
R.M. Zarco und
B.S. Linn Prolongation of Renal Xenografts
by Complement Depression
Surg. For. 17:478
1966
- 114 Spaet, Th.H. und
M.B. Zucker Mechanism of Platelet Plug For-
mation and Role of Adenosine
Diphosphate
Am.J. Physiol. 206:1267
1964
- 115 Starzl, T.E.,
R.A. Lerner, F.J. Dixon, C.G. Groth,
L. Brettschneider und
P.I. Terasaki Schwartzman Reaction after Human
Renal Homotransplantation
New Engl. J. Med. 278:642
1968
- 116 Starzl, T.E.,
M. Ishikawa,
C.W. Putnam, K.A. Porter, R. Picache, B.S. Husberg,
C.G. Halgrimson und
G. Schroter Progress in and Deterrents to
Orthotopic Liver Transplanta-
tion, with Special Reference
to Survival, Resistance to
Hyperacute Rejection, and
Biliary Duct Reconstruction
Transpl. Proc. 6:129
1975
- 117 Steffen, C. Allgemeine und experimentelle
Immunologie und Immunpathologie
Thieme, 1968 Stuttgart
- 118 Steyn, J., T.L. Hobley
und A. Suvanagul Factors Influencing Extracor-
poral Hypothermic Perfusion of
the Isolated Canine Kidney
Brit. J. Urol. 38:750
1966

- 119 Stulting, R.D. und F.E. Ward A Computerized System for the Selection of Organ Transplant Recipients
Transpl. 19:27
1975
- 120 Taylor, G.R. Die biologische Zeitbombe
Fischer, 1971 Frankfurt/Main
- 121 Thorn, W., G. Jakobs, H. Lapp und P.v. Wiechert Metabolische und histologische Veränderungen in Nieren nach 2 oder 3 Stunden Ischämie und Wiederdurchblutungszeiten bis zu 20 Tagen
Pflügers Arch. 276:1
1962
- 122 Thurau, K. Renal Hemodynamics
Am. J. Med. 36:698
1964
- 123 Ungerer, E. Handbuch der Biologie
Akad. Verlagsgesellschaft.
Athenaion,
1965 Konstanz
- 124 Vetto, R.M., F.O. Belzer, R.C. Rogers und H.Y. Park Rapid Flow, Isolated Perfusion
J. Surg. Res. 7:520
1967
- 125 Ward, F.E., H.F. Seigler, R.S. Metzgar, D.M. Reid, E.D. Hill und C.E. Guthrie Histocompatibility Testing in Chimpanzee Families
Transpl. Proc. 6:129
1974
- 126 Wright, E.S., E. Sarkozy, A.R.C. Dobell und D.R. Murphy Surg. 53:500
1963
- 127 Weinerth, J.L. und W.M. Abbott Analysis of Injury in Complex Organ Preservation
Ann. Surg. 180:840
1974

- 128 Williams, G.M., "Hyperacute" Renal-Homograft
D.M. Hume, Rejection in Man
R.P. Hudson, P.J. Morris, New Engl. J. Med. 279:611
K. Kano und F. Milgrom 1968
- 129 Williams, G.M. Clinical Aspects of Allograft
Rejection
Transpl. Proc. 6:71
1974
- 130 Williams, P.L., Ultrastructural and Haemody-
M.A. Williams, namic Studies in Canine Renal
S.L. Kountz und Transplants
W.J. Dempster J. Anat. 98:545
1964
- 131 Winton, F.R. Hydrostatic Pressures Affecting
the Flow of the Urine and Blood
in the Kidney
Harvey Lect. 67
1951/52
- 132 Yamazaki, H., Appearance of Platelet-Clumping
H. Murase und Substance after Acidification
T. Shimamoto of Plasma
Blood 31:348
1968

Ich danke Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. W. Brendel für die Überlassung eines Arbeitsplatzes im Institut für Chirurgische Forschung und für die umfassende Betreuung und Unterstützung, die er mir gewährte.

Bei Herrn Priv.-Doz. Dr. W. Land bedanke ich mich dafür, daß er mich in das experimentelle Arbeiten einführte und bei Fragen und Problemen jederzeit bereitwillig beriet.

Frl. G. Brons, Frl. G. Höbel, Frau R. Robitzkat und Herrn O. Frisch danke ich für die hervorragende praktische Mitarbeit.

LEBENS LAUF

29.10.1946	geboren in Garmisch-Partenkirchen; Vater: Hans Correll, Rechtsanwalt beim Bundesgerichtshof, Mutter: Christine Correll, geb. Wolf.
1953 - 1954	Besuch der Volksschule in Garmisch- Partenkirchen
1954 - 1958	Besuch der Volksschule in Planegg
1958 - 1960	Besuch des Realgymnasiums Gräfelfing
1960 - 1967	Besuch des Nymphenburger Gymnasiums München
21.7.1967	Reifeprüfung
1967 - 1973	Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians- Universität in München
8.10.1968	Naturwissenschaftliche Vorprüfung
1.4.1970	Ärztliche Vorprüfung
22.6.1973	Ärztliche Prüfung
1.9.1973	Medizinalassistent in der Med. Poliklinik der Universität München
1.4.1974	Medizinalassistent auf der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Starnberg
1.10.1974	Medizinalassistent in der II. Med. Klinik der Universität München
6.12.1974	Approbation als Arzt
1.2.1975	Promotionsstipendium

